CHIMIE ORGANICĂ

Volumul 2

dr. doc. ing. MARGARETA AVRAM
profesor la Institutul Politehnic București

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA
București, 1983

ORGANIC CHEMISTRY
Vol. 2

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
Том 2

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA
R 79717, Bucureşti, Calea Victoriei nr. 125

CUPRINS

21. Compuşi organici ai sulfului (9).
21.1. Clasificare. Nomenclatură (9).
21.2. Tiolcooli şi tiofenoli (10).
21.3. Tiocteri (14).
21.4. Sulfoxizi. Sulfone (17).
21.5. Acizi sulfonici (21).
Acizi sulfonici alifatici (22). Acizi sulfonici aromatici (22).
Derivaţi funcţionali ai acizilor sulfonici (25).
21.6. Efecte de vecinătate. Substituţia nucleofilă intramoleculară (28).
Întrebări (35).

22. Compuşi organici ai azotului I. Amine (37).
22.1. Clasificare. Nomenclatură (37).
22.2. Structură. Proprietăţi caracteristice (38).
22.3. Metode de sinteză (41).
22.4. Metode industriale pentru unii termeni reprezentativi (50).
22.5. Proprietăţi fizice (51).
22.6. Reacţii ale aminelor (52).
Reacţii ale grupei funcţionale (52). Reacţii specifice aminelor aromatice (59).
22.7. Săruri şi baze cuaternare de amoniu (61).
22.8. Săruri de arendiazoniu (64).
Întrebări (77).

23. Compuşi organici ai azotului II (81).
23.1. Nitro-derivaţi (81).
23.2. Nitrozo-derivaţi (92).
23.3. Compuşi organici ai hidroxilaminei (95).
23.4. Azoxi-derivaţi. Azo-derivaţi. Hidrazo-derivaţi (96).
Derivaţi aromatici (96). Derivaţi alifatici (99).
23.5. Diazoalcani (100).
23.6. Azide (105).
Întrebări (106).

24. Compuşi carbonilici I. Aldehide şi cetone (109).
24.1. Clasificare. Nomenclatură. (109).
24.2. Structură. Proprietăţi caracteristice (110).
24.3. Metode de sinteză (112).
24.4. Metode industriale pentru unii termeni reprezentativi (124).
24.5. Proprietăţi fizice (125).
24.6. Reacţii ale compuşilor carbonilici (127).

Reacţii ale grupei carbonil. Adiţii nucleofile (127). Reacţii de oxidare şi de reducere (158). Reacţii de condensare specifice anumitor aldehide (165). Reacţii ale poziţiei α (167).

24.7. Compuşi dicarbonilici (173).

Întrebări (178).

25. **Compuşi carbonilici II. Compuşi carbonilici nesaturaţi** (181).

25.1. Cetene (181).

25.2. Compuşi carbonilici α, β-nesaturaţi (186).

25.3. Chinone (194).

Întrebări (204).

26. **Acizi carboxilici** (206)

26.1. Clasificare. Nomenclatură (206).

26.2. Structură. Proprietăţi caracteristice (207).

26.3. Metode de sinteză (215).

26.4. Surse naturale şi metode industriale pentru unii termeni reprezentativi (222).

26.5. Proprietăţi fizice (225).

26.6. Reacţiile acizilor (227).
Reacţii ale grupei carboxil (227). Reacţiile acizilor α, β-nesaturaţi (231). Reacţiile acizilor dicarboxilici (233). Reacţiile radicalului hidrocarbonat (233).

Întrebări (234).

27. **Derivaţi funcţionali ai acizilor carboxilici** (236).

27.1. Structură. Proprietăţi caracteristice generale (236).

27.2. Halogenuri acide (238).

27.3. Esteri (245).

27.4. Anhidride (257).

27.5. Amide (261).

27.6. Nitrili (271).

Întrebări (275).

28. **Derivaţi funcţionali ai acidului carbonic** (278).

28.1. Cloruri, esteri şi amide ale acidului carbonic (279).

28.2. Derivaţi ai acizilor tiocarbonici (286).

28.3. Nitrili şi imide ale acizilor carbonic, tiocarbonic şi carbamic (288).

Întrebări (291).

29. **Acizi carbonilici** (293).

29.1. Acizi α-carbonilici (293).

29.2. Acizi β-carbonilici (294).

29.3. Esteri β-cetonici (294).

29.4. Sinteze şi degradări biochimice ale acizilor din organism (306).

Întrebări (309)

30. **Hidroxiacizi** (311).

30.1. Hidroxiacizi alifatici (311).

30.2. Hidroxiacizi aromatici (323).

30.3. Despre taninuri naturale şi sintetice (325).

30.4. Lactone naturale (327).

30.5. Ftalide. Ftaleine. Coloranţi ftaleinici (327).

Întrebări (329).

31. **Compuşi heterociclici cu caracter aromatic cu un heteroatom** (330).

31.1. Furan. Tiofen. Pirol (330).

Clasificare. Nomenclatură (330). Structură. Caracter aromatic (331). Metode de sinteză (332). Surse naturale. Metode industriale (335). Proprietăţi fizice (336). Proprietăţi chimice (337).
Produşi naturali cu inele pirolice (344).

31.2. Indolul şi compuşi cu inel indolic (348).
Clasificare. Nomenclatură (348). Structură. Proprietăţi caracteristice (349). Metode de sinteză în clasa indolului (349). Surse naturale (353). Proprietăţi fizice (353). Reacţii ale indolului (353). Unii produşi naturali cu inel indolic (356). Coloranţi derivaţi de la indol (360). Carbazolul (362). Izoindolul (363).

31.3. Piridina şi compuşi cu inel piridinic (364).
Clasificare. Nomenclatură (364). Structură. Proprietăţi caracteristice (364). Metode de sinteză (366). Surse naturale (368). Proprietăţi fizice (369). Reacţii caracteristice ale compuşilor cu inel piridinic (369). Compuşi piridinici cu grupe funcţionale (376).

31.4. Benzopiridine: Chinolină, Izochinolină, Acridină (378).
Clasificare. Nomenclatură (378). Structură. Proprietăţi caracteristice (379). Metode de sinteză în seria benzopiridinelor (379). Surse naturale. Metode de sinteză ale unor termeni reprezentativi (381). Proprietăţi fizice (384). Reacţii ale compuşilor benzopiridinici (384). Compuşi benzopiridinici cu grupe funcţionale (386).

31.5. Săruri de piriliu şi benzopiriliu (388).
Clasificare. Nomenclatură (388). Structură. Proprietăţi caracteristice (389). Metode de sinteză (390). Proprietăţi fizice şi chimice ale sărurilor de piriliu şi benzopiriliu (391).
Coloranţi naturali şi substanţe înrudite (392).

31.6. Xantena. Ioni de xantiliu. Coloranţi xantenici (394).

Întrebări (395).

32. **Compuşi heterociclici aromatici poliheteroatomici** (398).

32.1. Azoli (398).
Clasificare. Nomenclatură (398). Structură. Proprietăţi caracteristice (399). Metode de sinteză (401). Proprietăţi fizice (404). Reacţii chimice (404). Derivaţi hidrogenaţi şi oxigenaţi ai azolilor (406). Benzazoli (407). Compuşi naturali cu inele azolice (408).

32.2. Azine (409).
Clasificare. Nomenclatură (409). Structură. Proprietăţi caracteristice. (410). Metode de sinteză (413).
Proprietăţi fizice (416). Proprietăţi chimice (416).

32.3. Purine (418).

32.4. Nucleoside şi nucleotide. Acizi nucleici (422).

32.5. Nucleotide cu rol de coenzime (428).

32.6. Azine condensate cu inele benzenice. Coloranţi (432). Fenoxazina. Fenotiazina. Fenazina (432). Coloranţi azinici (433).
Coloranţi indantrenici şi alţi coloranţi antrachinonici (436).

32.7. Coloranţi chinometanici (438).

32.8. Substanţe colorate. Coloranţi (441).

Întrebări (443).

33. **Aminoacizi naturali. Peptide. Proteine** (445).

33.1. Aminoacizi naturali (445).
Clasificare. Nomenclatură (445). Structură. Proprietăţi caracteristice (448). Metode de sinteză (448). Proprietăţi fizice (453). Reacţii ale α-aminoacizilor (454). Reacţii biochimice ale aminoacizilor (462). Aminoacizi cu funcţiuni fiziologice specifice (464). Betaine (465). Aminoalcooli naturali şi derivaţi cu activitate biologică (466).

33.2. Peptide şi proteine (469).
Clasificare. Nomenclatură (469). Structură şi metode pentru determinarea structurii (470). Metode de sinteză (476). Proprietăţi (479). Peptide, proteine şi proteide cu activitate fiziologică (480). Despre biosinteza proteinelor (485).

Întrebări (489).

34. Hidraţi de carbon (492).

34.1. Clasificare. Nomenclatură (492).

34.2. Monozaharide (493).
Configuraţie (493). Structură ciclică (semiacetalică) a monozaharidelor (496). Reacţii ale monozaharidelor (501). Stabilirea configuraţiilor monozaharidelor (514). Transformări biochimice ale hidraţilor de carbon (516). Substanţe înrudite cu hidraţii de carbon (523).

34.3. Oligozaharide (525).
Zaharoza (526). Maltoza şi celobioza (528). Lactoza (531).

34.4. Polizaharide (532).
Celuloza (532). Amidonul (535). Glicogenul (537).

Întrebări (537).

35. Izoprenoide: Terpenoide. Carotinoide. Steroide (540).

35.1. Clasificare. Nomenclatură (540).

35.2. Terpeni şi terpenoide (541).
Terpeni şi terpenoide aciclice (541). Terpeni şi terpenoide monociclice (544). Terpeni şi terpenoide biciclice (546).
Sesquiterpenoide (550). Diterpenoide şi triterpenoide (551).

35.3. Carotinoide (552).

35.4. Steroide (555).
Clasificare. Nomenclatură (555). Steroli. Acizi biliari. Vitamina D (557). Hormoni steroizi (559). Glicozide cardiotonice şi saponine (561).

35.5. Despre biosinteza izoprenoidelor (562).

Întrebări (566).

Răspunsuri (567).

Anexa 1. — Sistemul periodic (590)

Anexa 2. — Mase atomice (591)

Anexa 3. — Frecvenţe caracteristice de grup (593)

Anexa 4. — Deplasări chimice (597)

Indice de materie (601).

Abstract (629).

21. COMPUŞI ORGANICI AI SULFULUI

21.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Compuşii organici ai sulfului pot fi derivaţi formal de la combinaţiile anorganice ale acestui element.

De la hidrogenul sulfurat derivă două tipuri de compuşi. Compuşii monosubstituiţi, analogi ai alcoolilor şi fenolilor, se denumesc prin adăugarea particulei tiol, ca sufix, la numele hidrocarburii, sau a cuvîntului mercaptan, ca sufix, la numele radicalului organic.

R—SH	Ar—SH	R—S—R	R—$(S)_n$—R
Tioalcool	Tiofenol	Tioeteri	Polisulfuri
Alchilmercaptan	Arilmercaptan	Sulfuri	

Compuşii disubstituiţi se numesc tioeteri sau sulfuri. Compuşii cu mai mulţi atomi de sulf uniţi între ei se numesc disulfuri, trisulfuri sau polisulfuri, în funcţie de numărul de atomi de sulf.

$CH_3—SH$	$C_6H_5—SH$	$CH_3—S—CH_3$	$CH_3—S—S—CH_3$
Metantiol	Tiofenol	Dimetiltioeter	Dimetildisulfură
Metilmercaptan	Fenilmercaptan	Dimetilsulfură	

Compuşii monooxigenaţi ai tioeterilor se numesc sulfoxizi; cei dioxigenaţi se numesc sulfone. Există dialchil, diaril şi alchilaril sulfoxizi, respectiv sulfone. Numele lor se formează prin adăugarea cuvîntului sulfoxid, respectiv sulfonă, la numele radicalilor organici legaţi de atomul de sulf.

$CH_3—SO—CH_3$	$C_6H_5—SO_2—C_6H_5$	$CH_3—SO—C_6H_5$
Dimetilsulfoxid	Difenilsulfonă	Metilfenilsulfoxid

De la acidul sulfuros, prin înlocuirea unei grupe OH cu un radical organic, derivă acizii sulfinici; de la acidul sulfuric derivă acizii sulfonici.

$C_6H_5—SO_2H$	$CH_3—SO_3H$	$C_6H_5—SO_3H$
Acid benzensulfinic	Acid metansulfonic	Acid benzensulfonic

21.2. TIOALCOOLI ŞI TIOFENOLI

21.2.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

Pentru formarea legăturii C—S—H sulful utilizează orbitali $3s^23p^4$. Structura tioalcoolilor este asemănătoare cu a alcoolilor în mare parte (fig. 21.1). Datorită volumului mai mare al atomului de sulf în raport cu atomul de oxigen, legătura C—S este mai lungă (1,82 Å) decît o legătură C—O (1,43 Å). Legătura S—H este de 1,33 Å. Unghiul C—S—H este micşorat (100,3°) faţă de cel din alcooli (108,9°) datorită repulsiilor între electronii neparticipanţi ai sulfului (cuprinşi în orbitali hibridizaţi aprox. sp^3; în H—S—H unghiul între valenţe este de numai 92°). Orbitalii hibrizi ai sulfului au caracter p pronunţat.

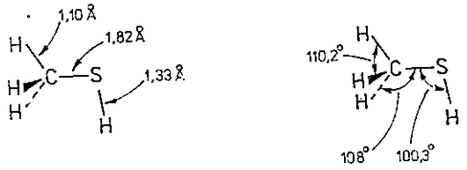


Fig. 21.1. — Structura metilmercaptanului.

În jurul legăturii C—S există rotaţie liberă, cu o barieră de rotaţie de aprox. 1,1 kcal·mol^{-1}.

Legătura S—H este o legătură mai slabă decît legătura O—H. Energia legăturii S—H este de 83 kcal·mol^{-1} faţă de 110 kcal·mol^{-1} în O—H. Drept consecinţă legătura S—H se rupe uşor; se formează radicali R—S$^{\cdot}$.

Aciditatea tiolilor. Tioalcoolii sînt acizi mai tari decît alcoolii, după cum hidrogenul sulfurat este un acid mai tare decît apa. Constanta de aciditate, pK_a, a etantiolului (etilmercaptanului) este de 10,5. Spre deosebire de alcooli, tiolii se dizolvă în hidroxizi alcalini formînd săruri solubile în apă.

$$R{-}SH + HO^- \rightleftharpoons R{-}S^- + H_2O$$

Echilibrul în reacţia de mai sus este complet deplasat spre dreapta. Tiofenolii sînt acizi mai tari decît tioalcoolii. La tiofenol pK_a este de 7,8.

21.2.2. METODE DE SINTEZĂ

A. Din halogenoalcani şi sulfuri acide

$$R{-}X + NaSH \longrightarrow R{-}SH + NaX$$

X=Cl, Br, I

R=alchil primar sau secundar

Tioalcoolii se obţin prin reacţii de substituţie SN2 din halogenuri de alchil primar şi secundar şi ioni HS^-.

$$CH_3CH_2Br + NaSH \longrightarrow C_2H_5{-}SH + NaBr$$

În locul halogenurii de alchil se pot utiliza sulfaţi neutri de alchil.

$$CH_3O{-}SO_2{-}OCH_3 + NaSH \longrightarrow CH_3{-}SH + CH_3O{-}SO_2{-}ONa$$

B. Din halogenoalcani şi tiocarbonaţi

$$R{-}X + NaS{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}SNa \longrightarrow R{-}S{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}SNa$$

$$R{-}S{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}SNa \xrightarrow{H^+} R{-}S{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}SH \longrightarrow R{-}SH + CS_2$$

Tiocarbonaţii, Na_2CS_3, săruri ale acidului tritiocarbonic, se obţin din sulfură de sodiu şi sulfură de carbon

$$Na_2S + CS_2 \longrightarrow Na_2CS_3$$

Anionul acestui acid (instabil în stare liberă ca şi acidul carbonic) are caracter nucleofil pronunţat (sulful fiind mai nucleofil decît oxigenul). La tratare cu halogenuri de alchil primar se obţine un alchiltiocarbonat, stabil ca sare de sodiu. La acidulare, acidul alchiltiocarbonic se descompune în alchilmercaptan şi sulfură de carbon. Metoda are aplicaţii vaste.

C. Din halogenoalcani şi tiouree

$$R{-}X + H_2N{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}NH_2 \longrightarrow H_2N{-}\overset{\overset{S{-}R}{|}}{C}{=}\overset{+}{N}H_2]X^- \longrightarrow H_2N{-}\overset{\overset{S{-}R}{|}}{C}{=}NH \longrightarrow$$

Tiouree — Sare de S-alchil-izotiuroniu — S-Alchil-izotiouree

$$\longrightarrow R{-}SH + [H_2N{-}C{\equiv}N]$$

Cianamidă

Tioureea (v. § 28.2.C) formează cu halogenurile de alchil săruri de S-alchilizotiuroniu, frumos cristalizate. Prin tratarea acestor săruri cu hidroxid de sodiu se obţine S-alchilizotiouree (v. § 28.2.C) care se descompune, la încălzire, în alchilmercaptan şi cianamidă, care dimerizează dînd cianguanidină.

$$H_2N{-}\overset{\overset{N}{\|}}{C} + H_2N{-}C{\equiv}N \longrightarrow H_2N{-}\overset{\overset{NH}{\|}}{C}{-}NH{-}C{\equiv}N$$

Cianamidă — Cianguanidină

D. Tiofenoli din săruri de diazoniu

$$Ar-N_2Cl + KS-CS-OR \longrightarrow Ar-SH + N_2 + ROH + COS + KCl$$

Xantogenat de potasiu

Tratarea sărurilor de diazoniu cu xantogenat de potasiu şi încălzirea soluţiei pînă la eliminarea totală a azotului este metoda generală de obţinere a tiofenolilor (v. şi Săruri de diazoniu, § 22.8.3.1.E).

E. Din disulfuri prin reducere

$$R-S-S-R \longrightarrow 2\,R-SH$$

Reducerea disulfurilor la tioalcooli şi reacţia inversă de oxidare a tioalcoolilor la disulfuri stă la baza multor procese biochimice importante (v. Coenzima A, aminoacizi cu sulf).

F. Din alcooli şi hidrogen sulfurat

$$R-OH + H_2S \longrightarrow R-SH + H_2O$$

Condiţii: cataliză heterogenă

În sinteze industriale ale tiolilor inferiori (metil, etil, butil) se trec vaporii alcoolului respectiv peste catalizatori oxidici, împreună cu hidrogen sulfurat, la 400°.

21.2.3. PROPRIETĂŢI FIZICE

Mercaptanii, ca şi hidrogenul sulfurat, nu formează legături de hidrogen S—H···S (formează însă legături slabe S—H···O sau S—H···N). Ca urmare, mercaptanii au p.f. scăzute, mult mai joase decît ale alcoolilor corespunzători. Astfel, metilmercaptanul are p.f. 5,8°, etilmercaptanul are p.f. 37°, butilmercaptanul are p.f. 97° iar fenilmercaptanul (tiofenolul) are p.f. 169°.

Mercaptanii inferiori au o mică solubilitate în apă; termenii superiori sînt solubili în dizolvanţi organici.

Mercaptanii au un miros caracteristic, neplăcut şi foarte persistent; se utilizează pentru odorarea metanului (inodor).

Spectrul IR. Vibraţia legăturii S—H din mercaptani provoacă o absorbţie în intervalul 2 550—2 600 cm^{-1}. Benzile de absorbţie ale legăturilor C—S din mercaptani (şi tioeteri) apar în intervalul 600—700 cm^{-1}; aceste benzi sînt însă slabe.

Spectrul RMN. Protonul din gruparea S—H apare la δ 1,35 ppm. Protonul din α, puternic dezecranat, apare în intervalul δ 2,5—2,7 ppm.

	$HS-CH_2-CH_2-CH_2-SH$			
δ	1,88	2,68	1,35	ppm

Tioalcoolii se găsesc în natură şi au rol important în procese biochimice (v. Coenzima A, Aminoacizi etc). Unele ţiţeiuri conţin mercaptani. De asemenea, unele plante conţin mercaptani, care le conferă un miros caracteristic, dezagreabil. Astfel, propilmercaptanul se găseşte în ceapă, iar alilmercaptanul şi dialilsulfura $(CH_2=CH-CH_2)_2S$ dau (în parte) mirosul caracteristic al usturoiului.

1.2.4. REACŢII ALE TIOLILOR

A. Formarea de săruri. Mercaptide.

$$R-SH + NaOH \longrightarrow R-S^- Na^+ + H_2O$$
$$2\,R-SH + HgO \longrightarrow (R-S)_2Hg + H_2O$$

Tioalcoolii se dizolvă în soluţii de hidroxid alcalin şi formează săruri solubile în apă. Sărurile tioalcoolilor se numesc şi mercaptide. Această denumire provine de la proprietatea tioalcoolilor de a da săruri insolubile cu mercurul, comportare asemănătoare cu cea a hidrogenului sulfurat. Numele de mercaptani („mercurium captans", din limba latină, cu semnificaţia de a reţine mercurul) îşi are originea în această proprietate.

B. Oxidarea tiolilor

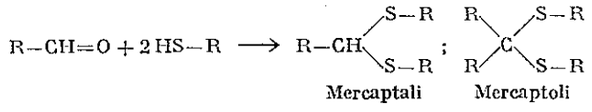
$$R-SH \longrightarrow R-S^{\cdot} \longrightarrow R-S-S-R$$

Legătura S—H din tioli se rupe uşor homolitic dînd naştere la radicali liberi RS· care se dimerizează formînd disulfuri.

Tiolii se utilizează ca agenţi modelatori în reacţiile de polimerizare, cedînd atomi de hidrogen şi întrerupînd astfel lanţul de polimerizare homolitică (v. § 7.7.1).

Oxidarea tiolilor la disulfuri are loc în condiţii blînde, de ex. în prezenţă de iod. Oxidarea energică duce la acizi sulfonici.

C. Adiţia la grupa carbonil



Adiţia mercaptanilor la aldehide şi cetone are loc în prezenţă de acid clorhidric. Din aldehide se obţin mercaptali şi din cetone se obţin mercaptoli.

Reacţia este o adiţie nucleofilă a grupei SH la compusul carbonilic protonat. Reducerea mercaptalilor şi mercaptolilor conduce la hidrocarburi (v. § 24.6.1.A.c).

21.3. TIOETERI

Tioeterii conţin doi radicali organici legaţi de acelaşi atom de sulf.

21.3.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

Dimetiltioeterul sau dimetilsulfura, CH_3-S-CH_3, cel mai simplu reprezentant al clasei, are structura prezentată în fig. 21.2.

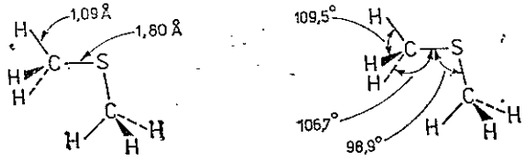


Fig. 21.2. — Structura dimetilsulfurii.

Atomul de sulf din tioeteri nu are caracter bazic (afinitate pentru proton) dar are caracter nucleofil (afinitate pentru carbon). Tioeterii reacţionează cu halogenurile de alchil dînd săruri de sulfoniu.

$$R-S-R + R'-X \longrightarrow R-\overset{+}{S}(R')-R \; X^-$$

21.3.2. METODE DE SINTEZĂ

A. Din halogenoalcani şi sulfuri alcaline

$$R-X + Na_2S \longrightarrow R-S-R + 2\,NaX$$

Tratarea compuşilor halogenaţi de alchil primar sau secundar cu sulfură de sodiu duce la tioeteri. În locul halogenurii de alchil se pot utiliza, ca şi la sinteza tioalcoolilor, sulfaţi de alchil.

B. Din mercaptide şi halogenuri sau sulfaţi de alchil

$$R-S^- + R'-X \longrightarrow R-S-R' + X^-$$
$$Ar-S^- + R'-X \longrightarrow Ar-S-R' + X^-$$

X = halogen, $O-SO_3R'$; R' = alchil primar sau secundar

Metoda cu aplicaţii generale pentru sinteze de tioeteri simetric şi nesimetric substituiţi constă în tratarea anionului unui tiol cu un compus halogenat (primar sau secundar) sau cu un sulfat de alchil.

$$C_2H_5-SNa + CH_3-Br \longrightarrow C_2H_5-S-CH_3 + NaBr$$
$$C_6H_5-SNa + CH_3-Cl \longrightarrow C_6H_5-S-CH_3 + NaCl$$
$$C_6H_5-SNa + CH_3O-SO_2-OCH_3 \longrightarrow C_6H_5-S-CH_3 + CH_3O-SO_3Na$$

Reacţia este o substituţie nucleofilă SN2 în care reactantul nucleofil este anionul tiolului; reacţia este analoagă cu sinteza eterilor (v. § 20.1.3.A).

C. Adiţia tioalcoolilor la alchene

$$R-SH + CH_2=CH-R' \longrightarrow R-S-CH_2-CH_2-R'$$

Condiţii: fotochimic, peroxizi; anti-Markovnikov

Adiţia tioalcoolilor la alchene are loc în prezenţa luminii sau de promotori. Reacţia are loc prin mecanism radicalic. La alchenele substituite nesimetric adiţia este regioselectivă şi decurge anti-Markovnikov.

Iniţiatorul produce ruperea legăturii S—H; se adiţionează radicalul R—S·

$$R-S^{\bullet} + CH_2=CH-R' \longrightarrow R-S-CH_2-\dot{C}H-R'$$

$$R-S-CH_2-\dot{C}H-R' + R-SH \longrightarrow R-S-CH_2-CH_2-R' + R-S^{\bullet}$$

D. Adiţia hidrogenului sulfurat la epoxizi

$$2\,CH_2-CH_2 + H_2S \longrightarrow (HOCH_2-CH_2)_2S$$
(O)

Hidrogenul sulfurat reacţionează cu doi moli de etilenoxid formînd direct tiodiglicol. Reacţia poate fi oprită la stadiul de β-mercaptoetanol dacă adiţia se face în prezenţă de amină terţiară (trietilamină); aceasta blochează grupa SH pentru reacţia ulterioară.

$$CH_2-CH_2 + H_2S \longrightarrow HOCH_2-CH_2SH$$
(O)

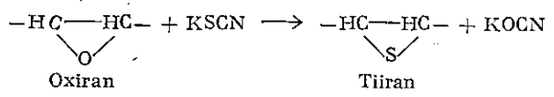
Tiodiglicolul se poate obţine şi din etilenclorhidrină şi sulfură de sodiu (metoda A).

$$2\,HOCH_2CH_2Cl + Na_2S \longrightarrow (HOCH_2CH_2)_2S$$

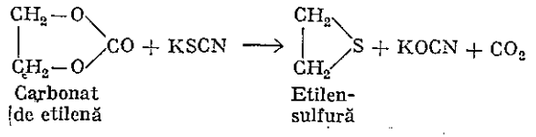
Prin tratarea tiodiglicolului cu acid clorhidric concentrat se înlocuiesc grupele hidroxil cu clor şi se obţine diclordietil-sulfura, cunoscută sub numele de iperită sau gaz muştar (lichid uleios, p.f. 217°, cu proprietăţi vezicante), utilizată ca gaz de luptă în primul război mondial.

E. Tioeteri ciclici

Cei mai importanţi tioeteri ciclici sînt tiiranii, analogii cu sulf ai epoxizilor. Metoda generală de sinteză a acestor compuşi constă în tratarea epoxizilor cu tioeree sau cu sulfocianuri alcaline.

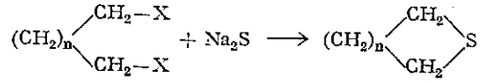


Primul termen al seriei, etilensulfura, se obţine preparativ din carbonat de etilenă şi sulfocianură de potasiu.



Etilensulfura dă toate reacţiile etilenoxidului (v. § 20.2.6) conducînd la diferite clase de compuşi conţinînd gruparea β-mercaptoetil, $HS-CH_2-CH_2-$.

Tietanul, tiolanul şi tianul sînt mai puţin importanţi. Ei se obţin din compuşii dihalogenaţi corespunzători şi sulfură de sodiu.



n = 1, Tietan
n = 2, Tiolan
n = 3, Tian

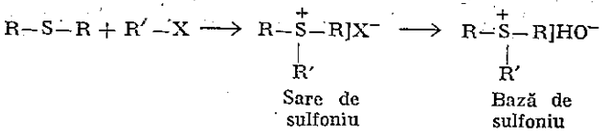
21.3.3. PROPRIETĂŢI FIZICE

Tioeterii sînt insolubili în apă, solubili în dizolvanţi organici. Dimetilsulfura are p.f. 38°, dietilsulfura are p.f. 91°, difenilsulfura are p.f. 292°.

În spectrul RMN semnalul protonilor învecinaţi cu atomul de sulf, puternic dezecranaţi, apare în intervalul δ 2,50—2,80 ppm.

21.3.4. REACŢII

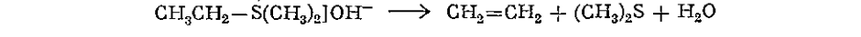
Săruri şi baze de sulfoniu



Tioeterii sînt baze slabe (nu fixează protonul acizilor tari ca şi eterii) dar sînt nucleofili puternici (sulful este mai nucleofil decît oxigenul). La tratare cu halogenuri de alchil ei formează săruri de sulfoniu mult mai

stabile decît sărurile de oxoniu. La încălzire, sărurile de sulfoniu disociază în componente.

Prin tratarea sărurilor de sulfoniu cu oxid umed de argint se obţin baze de sulfoniu. Acestea reacţionează ca şi bazele cuaternare de amoniu, dînd alchene (v. § 7.3.1.D şi 22.7.a).



Ca şi în cazul degradării bazelor de amoniu, reacţia este o eliminare E2, agentul bazic fiind chiar ionul HO^- (v. acolo).

Sărurile de sulfoniu au configuraţia unei piramide cu baza triunghiulară avînd atomul de sulf în vîrful piramidei (fig. 21.3). Dacă cei trei substituenţi sînt diferiţi, molecula este chirală.

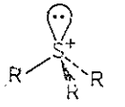


Fig. 21.3. — Structura sărurilor de sulfoniu.

Tioeterii formează cu clorura mercurică un complex cristalizat, insolubil, de tipul $(CH_3)_2\overset{+}{S}-\overset{-}{HgCl_2}$; legătura este puternic polarizată.

21.4. SULFOXIZI. SULFONE

21.4.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE ALE LEGĂTURII S=O

În sulfoxizi şi în sulfone sulful se află în stare de valenţă superioară. Legăturile din combinaţiile oxigenate ale sulfului utilizează şi orbitali d ai sulfului pentru a forma legături duble π ($d-p$).

Legătura σ S—O rezultă prin întrepătrunderea unui orbital hibrid (sp^3) al sulfului cu un orbital nehibridizat, p_x, al oxigenului. Orbitalii p_y şi p_z ai oxigenului sînt orientaţi favorabil pentru o întrepătrundere laterală (π) cu orbitali d ai sulfului, fiind capabili de a forma legături π (d_{xz}-p_z sau d_{xy}-p_y). Oxigenul este donor de electroni faţă de orbitalul d vacant al sulfului iar sulful este acceptor de electroni (legătură prin retrodonare) (fig. 21.4).

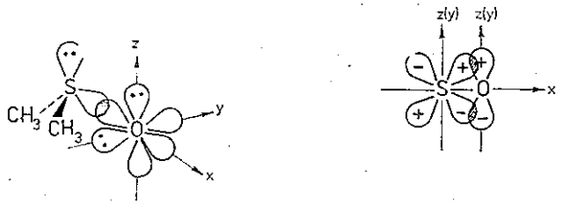
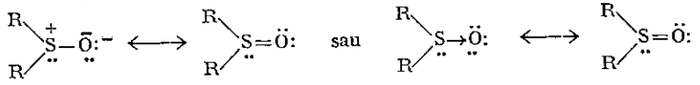


Fig. 21.4. — Structura dimetilsulfoxidului.

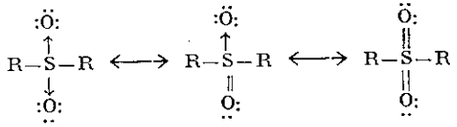
Electronii neparticipanţi ai sulfului se află într-un orbital hibridizat, aproape sp^3; sulfoxizii nu au structura plană ci piramidală.

Teoria electronică admite pentru sulfoxizi o structură la care contribuie, cu ponderea cea mai mare, structura limită cu legătura semi-ionică. Aceasta explică şi valoarea mare a momentului electric (în dimetilsulfoxid

este de 3,9 D).



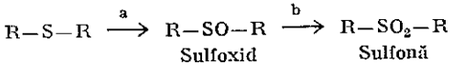
Sulfonele pot fi reprezentate prin structurile limită:



Cele două legături S—O din sulfone sînt egale (1,44 Å; în molecule cu atom de sulf nehibridizat această legătură este de 1,69 Å).

21.4.2. METODE GENERALE DE SINTEZE DE SULFOXIZI ŞI SULFONE

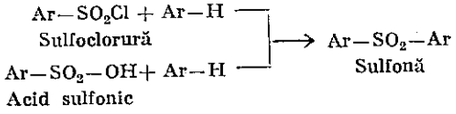
A. Oxidarea tioeterilor



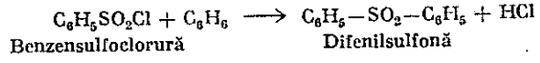
Condiţii: a. H_2O_2-acetonă, $NaIO_4$ la rece
b. H_2O_2-acid acetic, $KMnO_4$, CrO_3, HNO_3

Oxidarea tioeterilor poate duce, în funcţie de condiţiile experimentale, la sulfoxizi sau la sulfone.

B. Sulfone aromatice din acizi sulfonici sau sulfocloruri



Încălzirea îndelungată a acizilor sulfonici sau a sulfoclorurilor aromatice cu hidrocarburi aromatice duce la sulfone.



Uneori sulfonele sînt produşi secundari la prepararea acizilor sulfonici sau a sulfoclorurilor.

21.4.3. DIMETILSULFOXID. REACŢII CARACTERISTICE

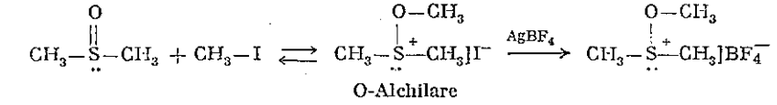
Dimetilsulfoxidul, lichid cu p.f. 189° şi p.t. 18,5°, se obţine prin oxidarea dimetilsulfurii (produs secundar la fabricarea celulozei prin procedeul sulfit) cu aer, în prezenţă de oxid de azot. Dimetilsulfoxidul

(DMSO) este miscibil cu apa şi cu solvenţii organici, cu excepţia hidrocarburilor.

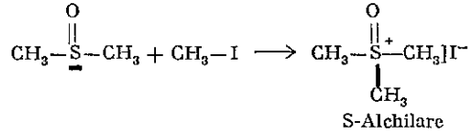
DMSO este un bun dizolvant pentru numeroşi compuşi organici şi anorganici. Solvent aprotic dipolar (v. § 17.7.1.A), solvatează cationii şi nu solvatează anionii; de aceea este un solvent eficace în reacţii SN2 în care reactantul nu este o bază cu sarcină negativă.

DMSO are electroni neparticipanţi la oxigen şi la sulf. El poate acţiona ca un nucleofil ambident formînd produşi de alchilare (săruri) la sulf şi la oxigen.

a. *Reacţii de alchilare.* Prin tratarea dimetilsulfoxidului cu o halogenură de alchil primar se formează săruri de dimetilalcoxisulfoniu (prin O-alchilare) şi săruri de dimetilalchiloxosulfoniu (prin S-alchilare).



O-Alchilare

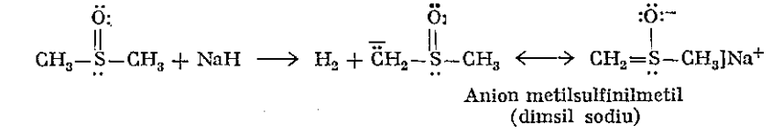


S-Alchilare

Reacţia de S-alchilare este lentă. Reacţia de O-alchilare este rapidă şi reversibilă. Dacă se adaugă în amestecul de reacţie fluoborat de argint (nucleofil slab) echilibrul este deplasat spre dreapta, obţinîndu-se în totalitate produs de O-alchilare.

b. *Reacţiile protonului din poziţia α faţă de sulf.* Dimetilsulfoxidul este un acid slab; pK_a 33,5. Anionul conjugat este o bază tare, comparabilă cu ionul de amidură, H_2N^-.

Prin tratarea dimetilsulfoxidului cu o bază tare (NaH, n-butil litiu, terţ-butoxid de potasiu), acesta elimină un proton formînd anionul stabilizat prin conjugare, metilsulfinilmetil (dimsil) care este o bază tare şi un nucleofil puternic.



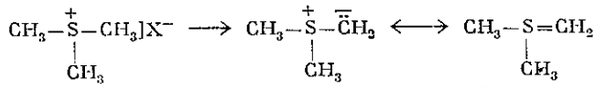
Anion metilsulfinilmetil
(dimsil sodiu)

Eliminarea protonului α faţă de sulf are loc în sărurile de dimetilalcoxisulfoniu, în sărurile de dimetilalchilsulfoxoniu, precum şi în sărurile de trialchilsulfoniu. Compuşii rezultaţi (sulfonilide) sînt intermediari importanţi în reacţii (E. J. Corey, 1965).

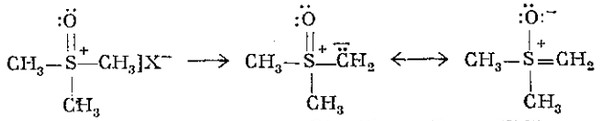
21.4.4. SULFONILIDE ŞI OXOSULFONILIDE

Sărurile compuşilor sulfului, care au un proton în poziţia α faţă de sulf, elimină acest proton, la tratare cu baze tari (NaH, BuLi), dînd naştere la carbanioni a căror sarcină este compensată intramolecular

de sarcină pozitivă a atomului de sulf. Aceşti compuşi poartă numele generic de *ilide*, mai precis *sulfonilide* şi *oxosulfonilide*.



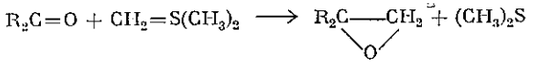
Dimetilsulfonmetilidă

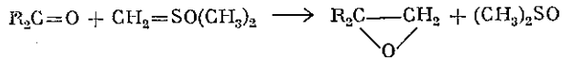


Dimetiloxosulfonmetilidă

Dimetilsulfonilidele şi dimetiloxosulfonilidele sînt reactivi importanţi în sinteze organice (reactivi Corey).

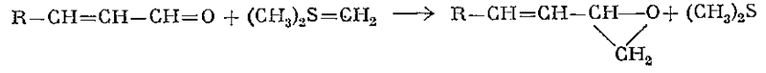
Sulfonilidele reacţionează cu compuşi carbonilici (neenolizabili) spre a da oxirani (epoxizi).



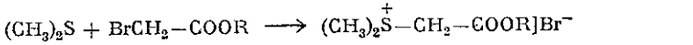


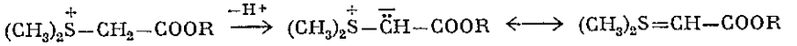
Compuşii carbonilici α, β-nesaturaţi reacţionează la grupa carbonil sau la legătura dublă, în funcţie de structura ilidei.

Dimetilsulfonmetilidele reacţionează la grupa carbonil dînd exclusiv epoxizi.

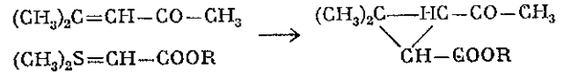


Carboximetilensulfonilidele reacţionează preferenţial la legătura dublă C=C a compuşilor carbonilici α, β-nesaturaţi, dînd compuşi ciclopropanici. De ex., sarea de sulfoniu formată din dimetilsulfură şi ester bromacetic dă, la tratare cu soluţie de carbonat, ilida stabilă şi în soluţie apoasă.

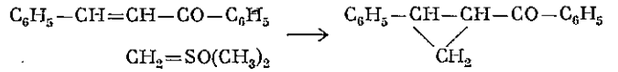




Prin tratarea ilidei cu oxid de mezitil se obţine esterul acidului dimetil-acetilciclopropancarboxilic.



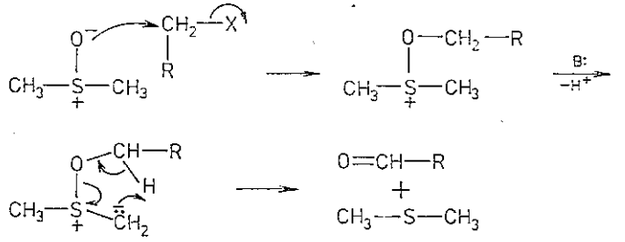
Dimetiloxosulfonilidele reacţionează de asemenea preferenţial la legătura dublă dînd compuşi cu inel ciclopropanic.



Benzoil-fenilciclopropan

Compuşii halogenaţi primari reactivi (şi toluensulfonaţii) se oxidează cu dimetilsulfoxid, în prezenţă de baze, la aldehide.

Reacţia are loc prin intermediul unei sări de dimetilalcoxisulfoniu care, sub influenţa bazei, trece în ilida instabilă, care se descompune.



21.5. ACIZI SULFONICI

21.5.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

Acizii sulfonici sînt derivaţi organici ai acidului sulfuric. Ei derivă, formal, prin înlocuirea unei grupe hidroxil din acidul sulfuric cu un radical organic. În acizii sulfonici, alifatici sau aromatici, radicalul organic este legat covalent de sulf, $R-SO_3H$ sau $Ar-SO_3H$.

În esterii acidului sulfuric, discutaţi înainte în § 18.8, radicalul organic este legat de un atom de oxigen al acidului sulfuric. Aceşti compuşi au proprietăţi diferite de compuşii cu legături C—S.

Acizii sulfonici sînt acizi tari, comparabili cu acizii minerali. În soluţie apoasă ei sînt complet disociaţi.

Acidul metansulfonic are pK_a — 1, acizii arensulfonici au pK_a —7 (de ordinul de mărime al acidului clorhidric, —7, sau sulfuric, —5,6 şi 1,99). Datorită efectului atrăgător de electroni al atomilor de fluor, acidul trifluormetansulfonic, F_3C-SO_3H, este unul din acizii cei mai tari cunoscuţi.

21.5.2. METODE DE SINTEZĂ

A. **Acizii sulfonici alifatici,** $R-SO_3H$, se obţin prin următoarele metode:

a. Din tioli, prin oxidare

$$R-SH + 3[O] \longrightarrow R-SO_3H$$

Condiţii: $KMnO_4$, NaOCl

Tiolii sau mercaptanii, uşor accesibili din compuşi halogenaţi, dau, la oxidare energică, acizi sulfonici (v. şi § 21.2.4.B).

b. Din compuşi halogenaţi şi sulfit de sodiu

$$R-X + Na_2SO_3 \longrightarrow R-SO_3Na + NaX$$

Sulfitul de sodiu reacţionează cu halogenuri de alchil primar şi secundar, prin mecanism SN2, dînd sărurile acizilor sulfonici.

c. Din hidrocarburi prin sulfoclorurare sau sulfoxidare

$$R-H + SO_2Cl_2 \longrightarrow R-SO_2Cl \longrightarrow R-SO_3H$$

$$R-H + SO_2 + O_2 \longrightarrow R-SO_3H$$

Condiţii: reacţii homolitice, lumină, promotori

Reacţia hidrocarburilor saturate cu clorura de sulfuril, SO_2Cl_2, sau cu un amestec echimolecular de SO_2 şi Cl_2 duce la sulfocloruri (reacţie de sulfoclorurare), din care prin hidroliză se obţin acizi sulfonici.

Reacţia de sulfoclorurare are mecanism homolitic înlănţuit (M. S. Kharash, 1939).

$$Cl_2 \longrightarrow 2Cl^{\cdot}$$

$$R-H + Cl^{\cdot} \longrightarrow R^{\cdot} + HCl$$

$$R^{\cdot} + SO_2 \longrightarrow R-SO_2^{\cdot}$$

$$R-SO_2^{\cdot} + Cl_2 \longrightarrow R-SO_2Cl + Cl^{\cdot} \text{ etc.}$$

Un mecanism similar are şi reacţia de sulfoxidare.

Sărurile de sodiu ale unor acizi sulfonici alifatici cu catene lungi se utilizează ca agenţi de udare şi de înmuiere în industria textilă (mersolaţi). Sărurile acizilor arilalcansulfonici se utilizează ca detergenţi (v. § 26.6.1.A).

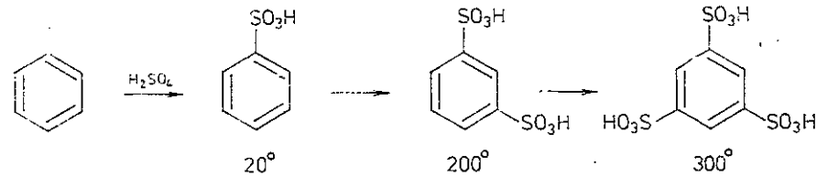
B. **Acizii sulfonici aromatici,** $Ar-SO_3H$, se obţin din hidrocarburi aromatice, prin reacţii de substituţie electrofilă.

Sulfonarea directă a hidrocarburilor aromatice

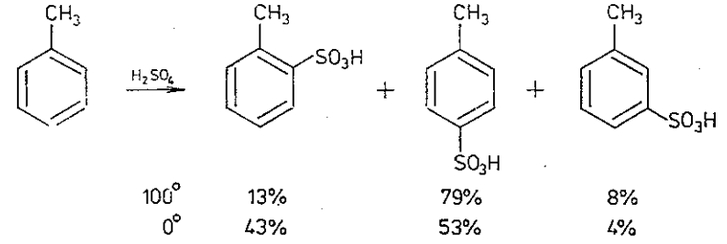
$$Ar-H + HO-SO_3H \longrightarrow Ar-SO_3H + H_2O$$

Condiţii: H_2SO_4 conc.; $H_2SO_4 + SO_3$ (oleum)

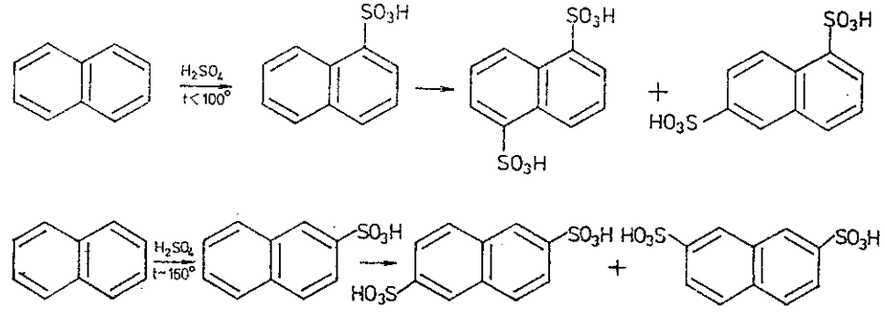
Sulfonarea directă a hidrocarburilor aromatice este una din metodele cele mai importante pentru obţinere de acizi sulfonici. În funcţie de concentraţia acidului sulfuric, de temperatură şi de timpul de reacţie, se obţin acizi monosulfonici sau di- şi eventual trisulfonici. Grupa sulfonică fiind un substituent care dezactivează nucleul benzenic, sulfonarea acidului benzenmonosulfonic necesită condiţii mai energice de temperatură şi acid sulfuric oleum.



Prin sulfonarea toluenului se obţine un amestec de acizi *orto*-, *para*- şi foarte puţin *meta*-toluensulfonici. Raportul între izomeri variază cu temperatura.



Naftalina se sulfonează în poziţia α (sub 100°) şi în poziţia β (peste 100°, la 160°) la timp îndelungat de încălzire. Cea de a doua grupă sulfonică intră în inelul nesubstituit.



Sulfonarea în α este o reacţie controlată cinetic (poziţia α fiind mai reactivă, reacţionează mai repede); sulfonarea în poziţia β este controlată termodinamic, de stabilitatea produsului final.

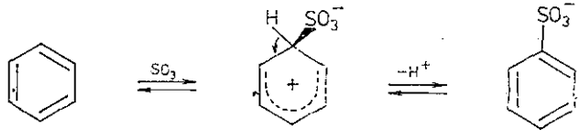
Mecanismul reacţiilor de sulfonare directă se încadrează în schema generală a substituţiei electrofile aromatice (v. § 11.6.A), avînd unele aspecte caracteristice datorate reversibilităţii acestei reacţii.

Reactantul electrofil al reacţiei de sulfonare este trioxidul de sulf, SO_3 (deficitar în electroni), sau trioxidul de sulf protonat, $^+SO_3H$.

Trioxidul de sulf se formează din acidul sulfuric în reacţia:

$$2\ H_2SO_4 \rightleftharpoons SO_3 + H_3O^+ + HSO_4^-$$

Prin reacţia trioxidului de sulf cu inelul benzenic se formează un intermediar dipolar, neutru. (Prin aceasta reacţia de sulfonare se deosebeşte de celelalte reacţii de substituţie electrofilă în care intermediarul este un cation organic şi în care eliminarea protonului este rapidă, intermediarul fiind acidul conjugat al unei baze slabe).



Eliminarea protonului din intermediarul dipolar are o viteză comparabilă cu eliminarea grupei SO_3. De aceea reacţia de sulfonare este reversibilă. Prin aceasta sulfonarea benzenului se deosebeşte de reacţiile de halogenare sau de nitrare care sînt reacţii ireversibile. Coordonatele reacţiei de sulfonare sînt redate în fig. 21.5.

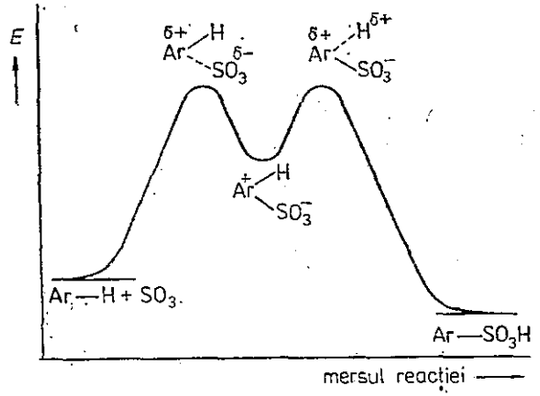


Fig. 21.5. — Coordonatele unei reacţii de sulfonare aromatică reversibilă.

Reversibilitatea reacţiei de sulfonare se manifestă la temperaturi mai ridicate sau la timp îndelungat de reacţie. Desulfonarea este catalizată de acidul sulfuric prezent care, prin fixarea unui proton la inelul aromatic, refăce intermediarul. Se desulfonează mai uşor (mai repede) acizii *orto*-toluensulfonici sau α-naftalinsulfonici în care starea de tranziţie implică

unele constrîngeri sterice. Resulfonarea are loc în poziţiile mai degajate steric (*para* sau β). Deşi desulfonarea are loc şi în aceşti compuşi, ea se produce mai greu, cu viteză mai mică şi aceşti produşi se acumulează în timp.

Reacţiile de sulfonare prezintă efect izotopic cinetic (v. § 11.6.A).

21.5.3. PROPRIETĂŢI FIZICE

Acizii sulfonici aromatici sînt substanţe solide, frumos cristalizate, higroscopice. Acidul benzensulfonic cristalizează cu 1,5 H_2O şi are p.t. 43°; acidul anhidru se topeşte la 65°. Apa de cristalizare o pierde greu, la încălzire îndelungată în vid înaintat. Acizii sulfonici nu pot fi distilaţi fără descompunere.

Toţi acizii sulfonici sînt solubili în apă; acidul benzensulfonic anhidru se dizolvă în benzen.

21.5.4. REACŢII ALE ACIZILOR SULFONICI

A. Formarea de săruri

$$R{-}SO_3H + HO^- \longrightarrow R{-}SO_3^- + H_2O$$

Acizii sulfonici sînt acizi tari. Ei formează săruri la tratare cu hidroxizi sau carbonaţi alcalini sau alcalino-pămîntoşi. Sărurile de sodiu, potasiu sau de calciu şi bariu sînt solubile în apă. Această proprietate permite separarea uşoară a acizilor sulfonici de acidul sulfuric care dă săruri de Ca şi Ba insolubile în apă.

Sărurile de sodiu ale acizilor arensulfonici avînd catene liniare lungi (C_{12}—C_{16}) se utilizează ca detergenţi (v. § 26.6.1.A).

B. Cloruri ale acizilor sulfonici (sulfocloruri)

$$R{-}SO_3Na + PCl_5 \longrightarrow R{-}SO_2Cl + POCl_3 + NaCl$$

$$Ar{-}SO_3Na + SOCl_2 \longrightarrow Ar{-}SO_2Cl + SO_2 + NaCl$$

Sărurile de sodiu ale acizilor sulfonici (alifatici şi aromatici) dau la tratare cu pentaclorură de fosfor sau clorură de tionil ($SOCl_2$), cloruri ale acizilor sulfonici, numite sulfocloruri.

Sulfoclorurile se obţin şi prin reacţia directă a hidrocarburilor cu agenţi de clorosulfonare sau sulfoclorurare.

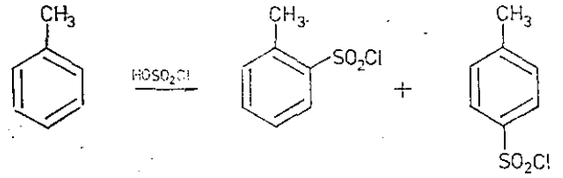
Sulfoclorurile alifatice se obţin prin tratarea hidrocarburilor cu SO_2Cl_2 (v. § 21.5.2).

Sulfoclorurile aromatice se obţin prin tratarea hidrocarburii aromatice cu acid clorsulfonic, $ClSO_3H$.

Astfel, din benzen şi acid clorsulfonic se obţine benzensulfoclorura (sau benzensulfoniclorura), p.f. 251,5°.

$$C_6H_6 + HO{-}SO_2Cl \longrightarrow C_6H_5{-}SO_2Cl$$

Prin sulfoclorurarea toluenului se obţine un amestec de *orto*- şi *para*-toluensulfoclorură. Izomerul *para*, solid, se separă cristalizat; p.t. 68°.



para-Toluensulfoclorura (clorura de tosil, TsCl) este utilizată pentru prepararea toluensulfonaţilor (tosilaţilor) alcoolilor; v. mai departe şi § 5.3.1.D.

Clorurile acizilor sulfonici pot servi la preparare de acizi sulfinici. Astfel, prin reducerea *para*-toluensulfoclorurii cu zinc, în mediu alcalin, se obţine acid *para*-toluensulfinic.

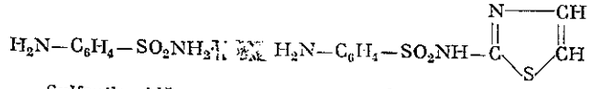
$$CH_3-C_6H_4-SO_2Cl \longrightarrow \underset{\text{Acid sulfinic}}{CH_3-C_6H_4-SO_2H}$$

C. | Amide ale acizilor sulfonici. Sulfonamide

$$Ar-SO_2Cl + NH_3 \longrightarrow Ar-SO_2NH_2 + HCl$$

Clorurile acizilor sulfonici reacţionează cu amoniacul sau cu aminele primare şi secundare dînd amide ale acizilor sulfonici sau sulfonamide (sulfamide).

p-Aminobenzensulfonamida este substanţa de bază a unei clase de medicamente utilizate în infecţiile bacteriene (medicamente chimioterapice) cunoscute sub numele de sulfamide (G. Domagk, 1932).



Sulfanilamidă — Sulfatiazol

Sulfonamidele sînt substanţe frumos cristalizate. Au caracter acid, formează săruri $C_6H_5-SO_2NHNa$ la tratare cu hidroxizi alcalini (v. şi § 22.3.B).

Atomii de hidrogen din sulfonamide pot fi înlocuiţi cu clor (la tratare cu hipoclorit). Clorsulfonamidele sînt agenţi oxidanţi puternici. N-Clor-*p*-toluensulfonamida, sub forma sării de sodiu $CH_3-C_6H_4-SO_2NClNa$, este un dezinfectant pentru apa de băut, răni etc., utilizat sub numele de cloramină T.

D. | Esteri ai acizilor sulfonici

$$Ar-SO_2Cl + HO-R \longrightarrow Ar-SO_2-OR + HCl$$

R = aril, alchil primar sau secundar

Esterii arensulfonici ai alcoolilor şi ai fenolilor se obţin prin tratarea compusului hidroxilic respectiv cu sulfoclorură, de obicei în prezenţă de piridină în exces. Excesul de piridină se îndepărtează prin diluare cu apă acidulată cu acid clorhidric. Esterii sulfonici sînt substanţe neutre, stabile. Benzensulfonatul de metil obţinut din benzensulfoclorură şi metanol este netoxic, spre deosebire de sulfatul de metil, în locul căruia se întrebuinţează ca agent de metilare.

$$C_6H_5-SO_2Cl + CH_3OH \longrightarrow C_6H_5-SO_2-OCH_3 + HCl$$

Esterii acidului *p*-toluensulfonic (tosilaţi) formaţi din *p*-toluensulfoclorură şi alcoolul respectiv, sînt substanţe cristalizate.

$$CH_3-C_6H_4-SO_2Cl + HO-R \longrightarrow \underset{\text{Tosilat}}{CH_3-C_6H_4-SO_2-OR} + HCl \quad \text{(piridină)}$$

Esterii acidului metansulfonic, CH_3-SO_2-OR, obţinuţi din clorura acidului metansulfonic, se numesc mesilaţi.

Arensulfonaţii şi metansulfonaţii de alchil se comportă în reacţiile lor ca halogenurile de alchil. Gruparea $ArSO_3^-$ sau $CH_3SO_3^-$ este o grupare uşor deplasabilă în reacţiile de substituţie nucleofilă SN2.

$$Y^- + R-O-SO_2-Ar \longrightarrow Y-R + Ar-SO_3^-$$

$$Y^- + R-O-SO_2-CH_3 \longrightarrow Y-R + CH_3-SO_3^-$$

Alcoolii se transformă de multe ori în esteri sulfonici în vederea înlocuirii uşoare a grupei hidroxil cu reactanţi nucleofili (v. § 5.3.1.D şi 17.3.1.C).

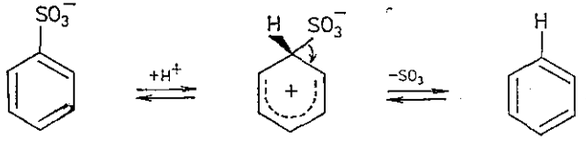
E. | Reacţii specifice acizilor sulfonici aromatici

a. Reacţia de desulfonare

$$Ar-SO_3H + H_2O \xrightarrow{H^+} Ar-H + H_2SO_4$$

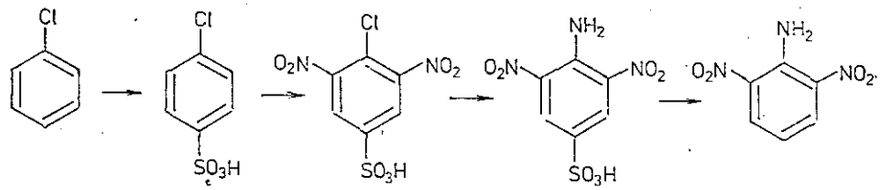
Condiţii: H_2SO_4 diluat; temperatură înaltă

Reacţia de desulfonare a acizilor sulfonici aromatici este inversul reacţiei de formare. Desulfonarea are loc la încălzirea acidului sulfonic cu acid sulfuric diluat, la temperaturi care variază între 150—250°.



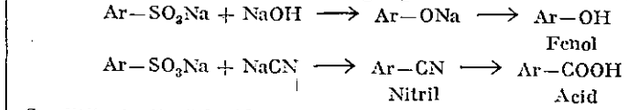
Reacţia de desulfonare are importanţă practică mare. Sulfonarea este practicată de multe ori pentru blocarea unei anumite poziţii din nucleul aromatic şi dirijarea noului substituent electrofil în poziţia *meta* faţă

de grupa sulfonică (v. exemple, aliniatul 19.6.2); final grupa sulfonică este îndepărtată prin încălzire cu vapori de apă supraîncălziţi în cataliză acidă. Pe această cale se poate obţine 2,6-dinitroanilină pornind de la clorbenzen.



Sulfonarea se practică în industria coloranţilor pentru a solubiliza în apă, în vederea vopsirii, anumiţi coloranţi insolubili în apă.

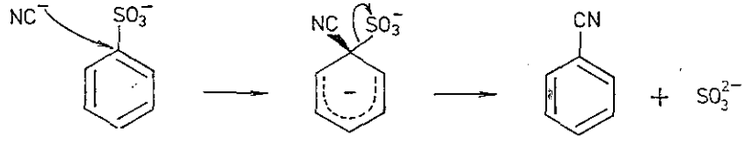
b. Substituţia nucleofilă a grupei sulfonice cu OH sau CN.



Condiţii: topitură la 280—300°

Substituţia grupei sulfonice din acizii sulfonici aromatici, prin încălzire la temperaturi de aprox. 300°, cu hidroxizi alcalini (topitură alcalină), constituie una din metodele principale de sinteză de fenoli mono- şi dihidroxilici (v. § 19.3.1.A). În aceleaşi condiţii, prin încălzire cu cianură de sodiu sau de potasiu, se obţin nitrili aromatici. Metoda se aplică, evident, la molecule care nu conţin alţi substituenţi care ar putea fi afectaţi de aceste condiţii de lucru energice.

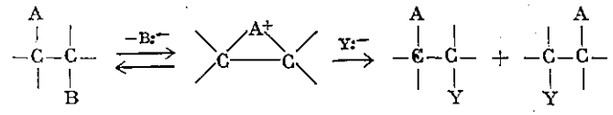
Mecanismul acestor substituţii se încadrează în schema generală a substituţiei aromatice nucleofile, decurgînd prin adiţie-eliminare, cu intermediar anionic (v. § 17.7.3.B).



21.6. EFECTE DE VECINĂTATE

În molecule care conţin o grupă deplasabilă alături de o grupă nucleofilă este posibilă o participare a grupei nucleofile (prin electronii săi) la îndepărtarea grupei deplasabile, fenomen cunoscut sub numele de *efect de vecinătate* (S. Winstein, 1938).

Efectul de vecinătate are la bază o *substituţie nucleofilă intramoleculară* (SNi) în care nucleofilul intern atacă pe la spate carbonul grupei deplasabile cu care formează un intermediar ciclic. Reacţia intermediarului cu un nucleofil extern duce apoi la produsul final de reacţie. Evident că şi în această a doua etapă a reacţiei atacul nucleofilului asupra ionului intermediar are loc pe la spate (SN2), fie la unul, fie la celălalt atom de carbon al intermediarului ciclic. În multe cazuri, mai ales la intermediari simetrici, aceste şanse sînt egale.

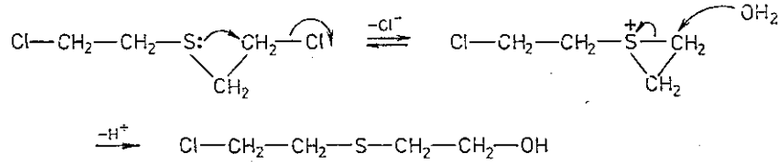


Reacţiile în care există efect de vecinătate au o viteză mai mare decît reacţiile de acelaşi tip în care nu există acest efect. Accelerarea unei reacţii prin participarea unei grupe vecine din aceeaşi moleculă a fost numită *accelerare sinarteticâ* (C. K. Ingold) sau *asistenţă anchimerică* (S. Winstein).

Un alt mod prin care se evidenţiază existenţa participării interne cu formare de intermediar ciclic este stereochimia produşilor de reacţie.

21.6.1. ASISTENŢA ATOMULUI DE SULF

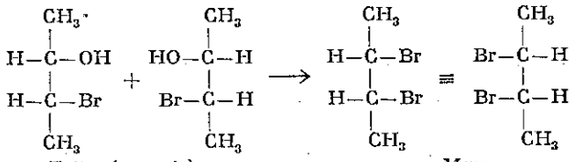
S-a constatat că viteza reacţiei de hidroliză a clorului din β, β'-diclordietilsulfură (iperită) este mult mai mare decît viteza reacţiilor de hidroliză ale clorurilor de alchil primar. Spre deosebire de hidrolizele de halogenuri de alchil primar care au cinetică de ordinul II, hidroliza diclordietilsulfurii are o cinetică de ordinul . Aceste observaţii au fost interpretate în sensul formării, în etapa lentă determinantă de viteză, a unui ion de sulfoniu ciclic (ceea ce explică cinetica de ordinul I şi accelerarea prin participare internă) care reacţionează cu apa rapid, pe măsură ce se formează.



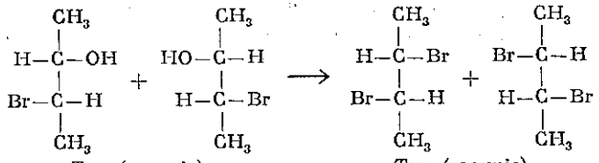
Asistenţa internă are loc în conformerul în care atomul de sulf şi atomul de halogen se află anti-coplanari, în geometria favorabilă eliminării halogenului prin atac pe la spate.

21.6.2. ASISTENŢA ATOMILOR DE HALOGEN

La tratarea 3-brom-2-butanolului cu acid bromhidric concentrat se obţine 2,3-dibrombutan. Dacă reacţia de substituţie ar avea loc prin mecanism SN2, ar fi de aşteptat să decurgă cu inversia configuraţiei la carbonul C_2; în mecanism SN1 reacţia ar decurge cu racemizare. În realitate se obţine un dibrombutan în care atomul de carbon C_2 îşi păstrează configuraţia iniţială (S. Winstein, H. J. Lucas, 1939). Astfel, amestecul racemic al bromhidrinelor *eritro* dă *mezo*-dibromderivat, iar amestecul racemic al bromhidrinelor *treo* dă amestecul racemic al dibromderivaţilor *treo*.



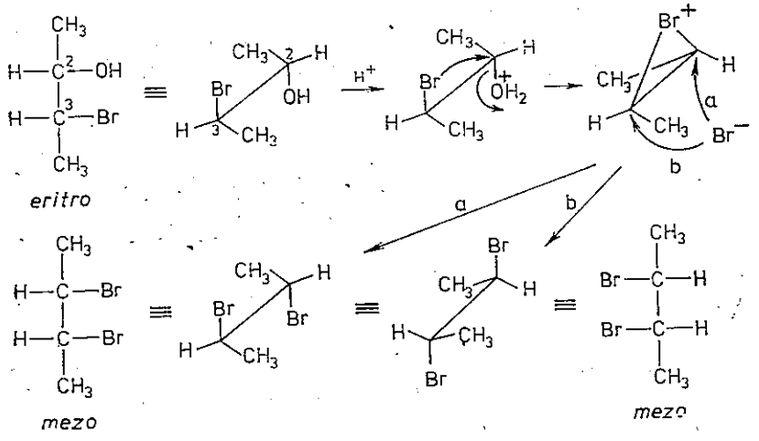
Eritro (racemic) *Mezo*



Treo (racemic) *Treo* (racemic)

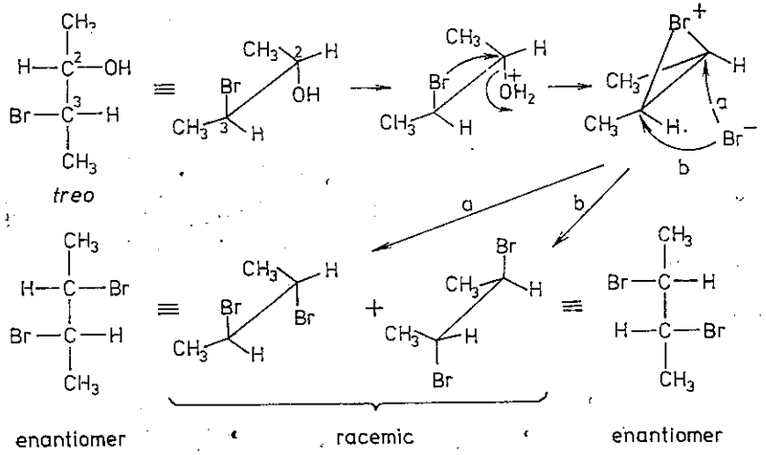
În absenţa unui efect de vecinătate rezultatul ar fi fost inversat.

Lucrînd cu enantiomeri optic puri, din formele *eritro* ale bromhidrinei se obţine dibromderivatul *mezo*, optic inactiv.



eritro *mezo* *mezo*

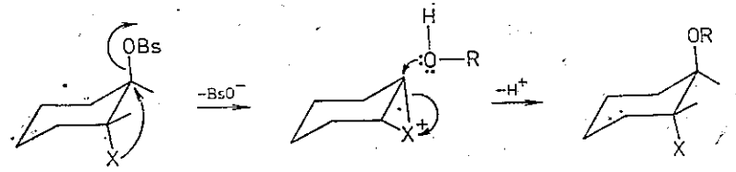
Din enantiomerii formei *treo* (indiferent care din ei) se obţine dibromderivat racemic de asemenea optic inactiv.



treo enantiomer racemic enantiomer

Aparenta reţinere a configuraţiei la atomul de carbon la care se substituie grupa hidroxil cu brom este de fapt rezultatul a două substituţii nucleofile SN2 consecutive, prima intramoleculară şi cea de-a doua intermoleculară. De observat că ionul de bromoniu al formei *eritro* este identic cu cel obţinut la adiţia de brom la *trans*-butenă, iar cel al formei *treo* cu ionul de bromoniu format la adiţia bromului la *cis*-butenă (v. § 17.3.B.a şi § 7.6.1.F).

Asistenţa internă (anchimerică) se manifestă numai dacă geometria moleculei permite adoptarea unei configuraţii *anti*-coplanare între gruparea nucleofilă şi gruparea deplasabilă din moleculă. Astfel, la solvoliza *para*-brombenzensulfonaţilor (brosilaţi) de 2-bromciclohexil se constată o accelerare a vitezei reacţiei de solvoliză numai la izomerul *trans* care poate adopta conformaţii în care cele două grupe implicate în reacţie sînt *anti*-diaxiale.



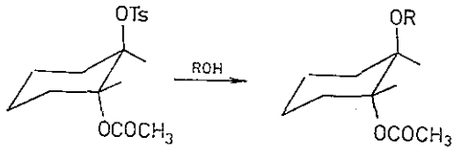
X=I>Br>Cl Bs=*p*-Br—C_6H_4—SO_2—

La izomerul *cis* nu se observă accelerare.

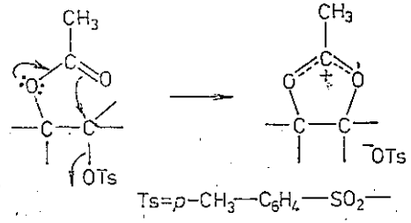
21.6.3. ASISTENŢA ATOMILOR DE OXIGEN

Atomii de oxigen pot manifesta efecte de vecinătate datorită electronilor neparticipanţi, cu caracter nucleofil. Factorul steric este decisiv

şi în acest caz. La solvoliza 2-acetoxiciclohexil-tosilaţilor numai izomerul *trans* reacţionează mai repede.

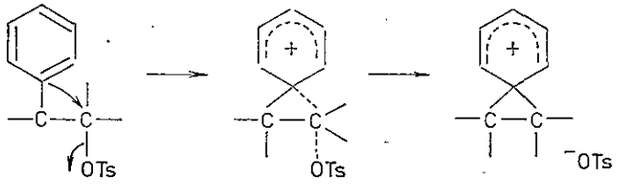


Atomul de oxigen asistă eliminarea grupei tosiloxi prin formarea unui ion de acetoxoniu intermediar. Acesta poate reacţiona cu acidul acetic fie la unul, fie la celălalt atom de carbon al cationului ciclic de acetoxoniu dînd naştere la *trans*-diacetaţi optic inactivi; *trans*-tosilatul reacţionează de 800 de ori mai repede decît izomerul *cis*.

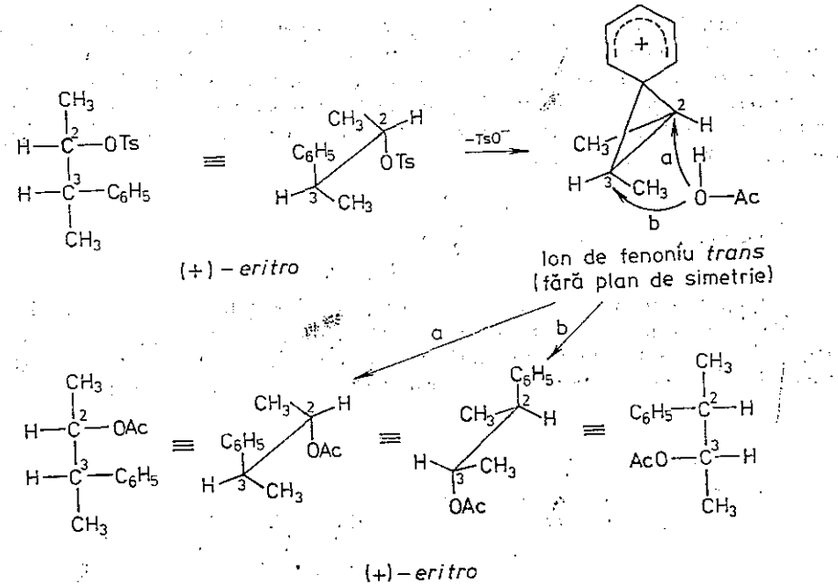


21.6.4. ASISTENŢA GRUPELOR FENIL

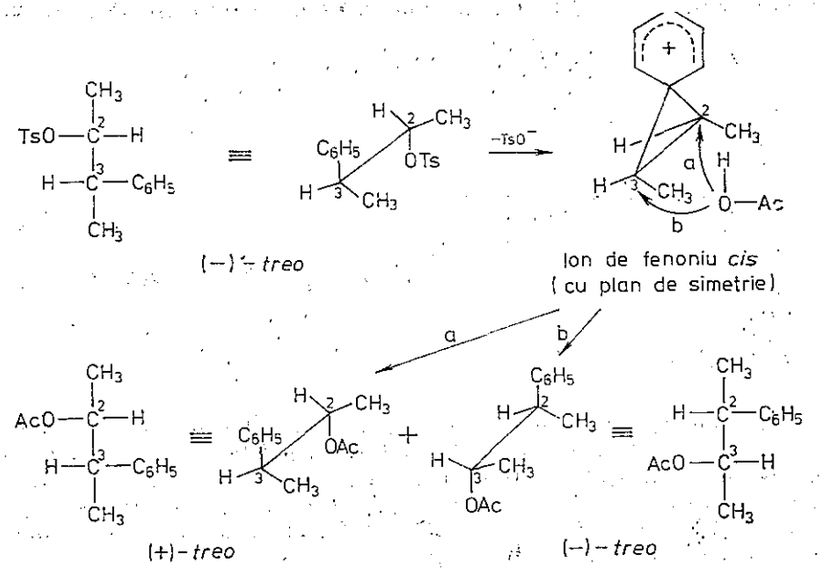
La solvoliza tosilatului 3-fenil-2-butanolului cu acid acetic se constată că atomul de carbon la care a avut loc substituţia grupei tosiloxi cu gruparea acetat îşi menţine configuraţia iniţială. Totodată viteza solvolizei este considerabil mărită (J. Cram, 1949). Aceste date experimentale se explică prin formarea unui intermediar ciclic (*ion de fenoniu*), rezultat prin participarea electronilor grupei fenil la deplasarea grupei tosiloxi. Ionul neclasic, astfel format, poate fi atacat de nucleofil fie la unul, fie la celălalt atom de carbon al ionului intermediar. Conservarea configuraţiei şi în acest caz este o consecinţă a celor două reacţii de substituţie SN2, una intramoleculară şi cealaltă intermoleculară, ce au avut loc.



Tosilatul 3-fenil-2-butanolului *eritro* (optic activ) dă acetat *eritro* (optic activ).



Tosilatul *treo* (optic activ) dă acetat *treo* (racemic).

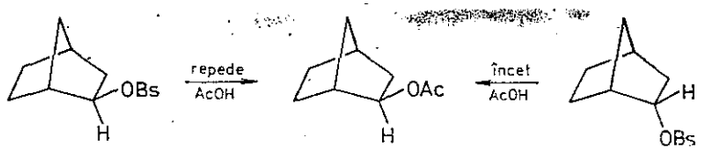


Aceste date demonstrează că atacul acidului acetic (nucleofil) a avut loc fie la unul, fie la celălalt atom de carbon al intermediarului (ion de fenoniu, ion neclasic).

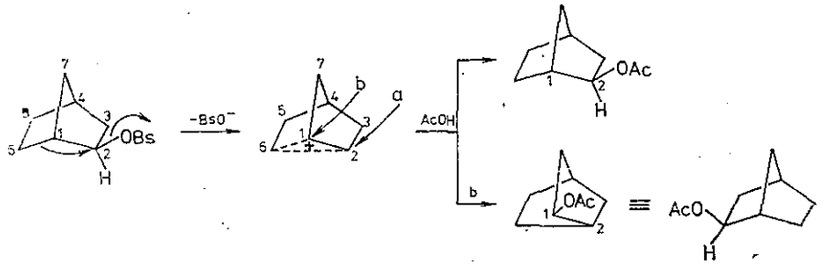
Gradul în care are loc participarea grupei vecine depinde de nucleofilicitatea grupei şi de nucleofilicitatea solventului. Cu cît solventul este mai nucleofil asistenţa lui la solvoliză va fi mai mare şi deci posibilitatea participării grupei vecine va fi diminuată. De asemenea, asistenţa grupei vecine este nesemnificativă la solvolize în care iau naştere carbocationi stabili, terţiari sau benzilici.

21.6.5. ASISTENŢA LEGĂTURII σ

În reacţiile de solvoliză ale benzensulfonaţilor şi ale clorurilor de norbornil s-a constatat că reacţia izomerilor cu gruparea deplasabilă orientată *exo* decurge considerabil mai repede decît în stereoizomerul cu grupa *endo* (S. Winstein, 1949). În ambele cazuri se obţine acetat *exo*.



Se admite că în cazul izomerului *exo* legătura $C_1—C_6$ asistă ionizarea grupei deplasabile, prin atac pe la spate, cu formarea unui ion neclasic de trei atomi, mai stabil decît un ion clasic din cauza difuzării sarcinii.



Bs=*p*-Br—C_6H_4—SO_2—

În izomerul *endo* această asistenţă nu are loc din motive sterice nefavorabile. Acest izomer dă prin ionizare neasistată un ion clasic care trece apoi în ionul neclasic. În ambele cazuri reacţia cu solventul (sau cu nucleofilul prezent) are loc în ionul neclasic, prin atac din direcţia opusă legăturii care a asistat ionizarea, fie la carbonul C_2 fie la C_1; se formează în ambele cazuri stereoizomerul *exo*.

Existenţa ionilor neclasici simetrici de norbornil a fost pusă în evidenţă prin spectroscopie RMN (G. Olah, 1960).

Tendinţa de a trece în ion neclasic depinde de substituentul prezent la carbonul de care este legată grupa deplasabilă. Prezenţa unei grupe fenil, care formează cation benzilic stabilizat prin conjugare, este defavorabilă formării ionului neclasic. De asemenea, grupele metil favorizează ioni cu caracter mai mult clasic decît neclasic (H. C. Brown).

Dacă se lucrează cu benzensulfonat optic activ (carbonul C_2 substituit şi C_1 sînt chirali) se obţine amestec racemic deoarece poziţiile 2 şi 1 sînt echivalente (ionul neclasic de norbornil fiind simetric) şi atacul la cei doi atomi se produce în măsură egală.

Revenire internă. În studiul acetolizei *exo*-brombenzensulfonatului de norbornil s-a observat că viteza cu care dispare activitatea optică este mult mai mare decît viteza cu care se formează acidul brombenzensulfonic (măsurat titrimetric). Dacă se cercetează produşii din amestecul de reacţie înainte de sfîrşit se constată că benzensulfonatul iniţial optic activ se află în mare parte racemizat. Pierderea activităţii optice (prin racemizare) se explică prin mutarea grupei benzensulfonice deplasabile de la carbonul C_2 la carbonul C_1. Aceasta poate avea loc în ionul neclasic simetric în care poziţiile C_2 şi C_1 sînt echivalente (carbonul C_1 fiind şi el chiral ca şi C_2) prin reacţia anionului grupei deplasate chiar în stadiul de pereche intimă de ioni, înainte de a se forma ioni solvataţi care să reacţioneze cu dizolvantul sau cu un alt nucleofil. Racemizarea observată este datorată reacţiei cationului neclasic cu anionul său, fenomen cunoscut sub numele de *revenire internă*.

Fenomenul de revenire internă se petrece cu pondere mare mai ales în reacţii în care dizolvantul are o nucleofilicitate redusă.

Întrebări

• 21.1. Propuneţi metode pentru sinteza n-butilmercaptanului utilizînd ca materie primă clorura de n-butil. Discutaţi mecanismul reacţiilor.

• 21.2. Cum se obţine ciclobutilmercaptan din bromciclobutan şi tiouree?

• 21.3. Cum se poate obţine 1,2-dimercaptopropanol, $CH_2(SH)—CH(SH)—CH_2OH$?

• 21.4. Propuneţi variante pentru sinteza di-n-butiltioeterului.

• 21.5. Propuneţi metode pentru sinteza iperitei.

• 21.6. Propuneţi metode pentru sintezele următorilor compuşi (pornind de la materiile prime înscrise în paranteze):

a. tiofenol (benzen), b. *meta*-clor-tiofenol (benzen), c. α- şi β-tionaftoli (naftalină). Arătaţi etapele sintezelor şi mecanismul reacţiilor.

• 21.7. Care sînt metodele industriale pentru obţinerea metil-, etil- şi butilmercaptanilor? Care este metoda industrială pentru a obţine tiofenol?

• 21.8. Ce reacţii au loc la tratarea compuşilor de la întrebările 21.6 şi 21.7 cu următorii reactivi:

a. NaOH, b. Na_2CO_3, c. HgO, d. I_2, e. H_2O_2.

• 21.9. Anionul $C_2H_5S^-$ este mai nucleofil decît $C_2H_5O^-$? Arătaţi care este bază mai tare.

• 21.10. Cum se obţine dimetilsulfoxidul? În ce categorie de solvenţi se încadrează? DMSO solvatează anioni sau cationi? În ce tip de reacţii măreşte viteza reacţiei?

● 21.11. Ce se obţine la tratarea dimetilsulfoxidului cu iodură de metil? dar la tratarea dimetilsulfurii?

a. Dacă produşii reacţiilor de mai sus se tratează cu NaH în dimetilsulfoxid, ce se obţine?

b. Cum reacţionează produşii reacţiilor de la punctul a cu acetona? dar cu aldehida crotonică ($CH_3CH{=}CHCHO$)?

● 21.12. Explicaţi de ce la oxidarea unui alcool cu H_2O_2 se obţine un compus carbonilic iar la oxidarea unui tiol se obţine disulfură.

● 21.13. Ce tipuri de alcooli pot fi oxidaţi la compuşi carbonilici prin tratare cu dimetilsulfoxid?

● 21.14. Preparaţi acid metansulfonic şi 1-butansulfonic pornind de la alcooli sau clorurile respective. Ce ştiţi despre aciditatea acestor acizi?

● 21.15. Explicaţi de ce se aplică reacţia de sulfonare directă în seria aromatică şi nu se aplică în seria alifatică.

a. Prin ce metodă se obţin acizi sulfonici alifatici pornind de la hidrocarburi?

b. Cum se obţin acizi sulfonici aromatici? care este reactantul electrofil şi cum se formează? Arătaţi coordonatele reacţiei de sulfonare aromatică. Reacţia de sulfonare prezintă sau nu prezintă efect izotopic cinetic? Explicaţi.

● 21.16. Discutaţi sulfonarea toluenului şi a naftalinei. Care sînt produşii de control cinetic şi care de control termodinamic? Explicaţi stabilitatea termodinamică a produşilor.

● 21.17. Care este mecanismul reacţiei de desulfonare? Exemplificaţi unele aplicaţii practice ale acestei reacţii.

● 21.18. Cum se obţin următorii compuşi:

a. $C_6H_5SO_2Cl$, b. $C_6H_5SO_2NHCH_3$, c. $C_6H_5SO_3CH_3$, d. $C_6H_5SO_2C_6H_5$,

e. $H_2N{-}C_6H_4{-}SO_2NH_2$.

● 21.19. Clorura de N,N-dietilaminoetil este hidrolizată de 1000 de ori mai repede decît clorura de etil. Explicaţi motivele accelerării acestei reacţii.

● 21.20. Definiţi următorii termeni:

a. Substituţie nucleofilă internă, SNi.

b. Asistenţă anchimerică şi accelerare sinartetică.

● 21.21. La tratarea 2-clor-3-hidroxibutanilor (*treo* şi *eritro*) cu HBr se obţin clor-brombutani. Arătaţi produşii care se formează din formele *treo* respectiv *eritro*. Notaţi configuraţiile atomilor de carbon din materiile prime şi din produşii finali după regula *R*—*S*.

● 21.22. Arătaţi etapele sintezelor 2,3-butandiolilor *mezo* şi *treo* pornind de la 2-butenele *cis* şi *trans*.

● 21.23. La solvoliza tosilatului de 2-octil, care mecanism va fi favorizat dacă se schimbă dizolvantul de la alcool etilic la acid formic (SN1 sau SN2?).

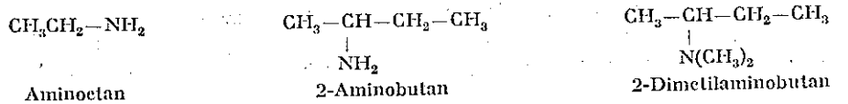
22. COMPUŞI ORGANICI AI AZOTULUI I. AMINE

22.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Aminele sînt derivaţi ai amoniacului în care unul sau mai mulţi atomi de hidrogen sînt înlocuiţi cu radicali organici. În funcţie de numărul radicalilor organici legaţi de azot se disting amine primare, secundare sau terţiare.

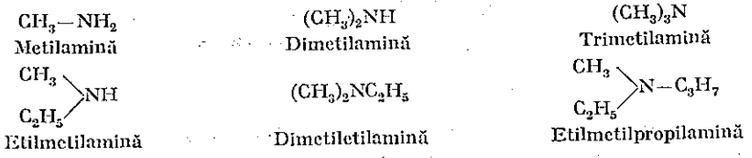
RNH_2	R_2NH	R_3N
Amină primară	Amină secundară	Amină terţiară

Numele aminelor se formează adăugînd prefixul *amino*, respectiv alchil sau dialchilamino, la numele hidrocarburii.

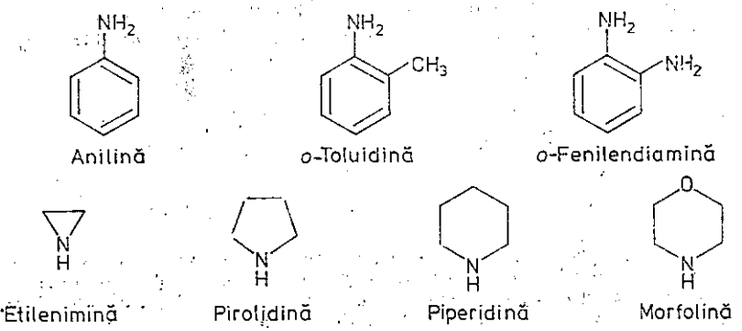


Aminoetan — 2-Aminobutan — 2-Dimetilaminobutan

În mod curent aminele se denumesc adăugînd sufixul *amină* la numele radicalului sau radicalilor organici.



O serie de amine, în special aromatice, au denumiri comune datînd din perioada clasică a chimiei organice.



Sărurile aminelor sînt considerate ca săruri de amoniu substituite cu radicali organici; sărurile tetrasubstituite se numesc săruri cuaternare de amoniu. Pentru sărurile aminelor cu hidracizi se mai utilizează numirile de clorhidraţi, bromhidraţi sau iodhidraţi ai aminei.

$CH_3-\overset{+}{N}H_3]Cl^-$	$C_6H_5-\overset{+}{N}(CH_3)_3]Br^-$	$(C_4H_9)_4\overset{+}{N}]I^-$
Clorură de metilamoniu Clorhidratul metilaminei	Bromură de trimetilfenilamoniu	Iodură de tetrabutilamoniu

22.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

În amine, ca şi în amoniac, atomul de azot utilizează pentru formarea a trei legături σ orbitali în mare măsură hibridizaţi sp^3; cel de-al patrulea orbital al azotului, de asemenea hibridizat sp^3, conţine perechea de electroni neparticipanţi. Aminele, ca şi amoniacul, au structura unei piramide turtite cu baza triunghiulară în vîrful căreia se află atomul de azot sau, ţinînd seama de electronii neparticipanţi, a unui tetraedru cu azotul în centru şi avînd la unul din colţuri perechea de electroni neparticipanţi.

Unghiul între valenţe H—N—H, de 106° în metilamină (fig. 22.1), este apropiat de cel din amoniac (106,5°); el se măreşte între grupe alchil: H—N—C 112,9° în metilamină şi C—N—C 108° în trimetilamină. Distanţele C—N sînt de 1,47 Å iar cele N—H, de 1,01 Å.

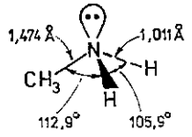
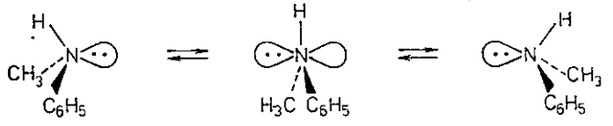


Fig. 22.1. — Structura metilaminei.

Ţinînd seama de orbitalul electronilor neparticipanţi şi de structura aproape tetraedrică a moleculei, atomul de azot din aminele terţiare substituite cu trei substituenţi diferiţi este chiral. Imposibilitatea de a izola enantiomerii acestor molecule se datorează fenomenului de interconvertibilitate a izomerilor azotului. Trecerea unui izomer în altul are loc printr-o stare de tranziţie în care azotul are o hibridizare sp^2.



La amoniac inversia configuraţiei are loc de 1 900 de ori pe secundă, la 0°. Energia de activare este de aprox. 6 kcal · mol⁻¹. La amine bariera de energie este probabil de acelaşi ordin de mărime. În general, doi izomeri interconvertibili pot fi izolaţi numai dacă bariera de energie pentru inversia lor este mai mare de 25 kcal · mol⁻¹.

Bazicitatea aminelor. Datorită electronilor neparticipanţi de la azot aminele au caracter bazic, ca şi amoniacul. În soluţie apoasă are loc reacţia de echilibru hidrolitic:

$$RNH_2 + H_2O \rightleftharpoons RNH_3^+ + HO^-$$

Constanta de bazicitate, K_b, a unei amine în soluţie apoasă se determină, conform legii maselor, din concentraţiile componentelor la echilibru.

$$K_b = \frac{[RNH_3^+][HO^-]}{[RNH_2]}$$

Cu cît K_b are valoare mai mare, cu atît baza este mai tare.

Bazicitatea aminelor poate fi exprimată şi prin valoarea constantei de aciditate, K_a, a ionului de amoniu, acidul conjugat al aminei. În soluţie apoasă are loc disocierea hidrolitică:

$$RNH_3^+ + H_2O \rightleftharpoons RNH_2 + H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[RNH_2][H_3O^+]}{[RNH_3^+]}$$

Unui acid conjugat tare îi corespunde o bază slabă şi invers. Între K_a şi K_b există relaţia: $K_a \cdot K_b = K_w$ ($K_w = [H_3O^+][HO^-] \cong 1{,}0 \cdot 10^{-14}$ mol² · l⁻²) sau $pK_a + pK_b = pK_w = 14$.

Aminele alifatice au K_b de ordinul 10^{-3}—10^{-5} sau pK_b 3—5; ele sînt puţin mai bazice decît amoniacul. Acizii conjugaţi ai aminelor alifatice, ionii de alchilamoniu, sînt acizi slabi (pK_a 9—11) dar mai tari decît alcoolii (pK_a 18) sau apa (pK_a 14). În tabela 22.1 sînt redate valori ale constantelor pK_b şi pK_a ale unor amine şi ale acizilor lor conjugaţi.

Tabela 22.1

Constantele pK_b şi pK_a ale unor amine şi ale acizilor lor conjugaţi

Amină	pK_b	Acid conjugat	pK_a
NH_3	4,76	NH_4^+	9,24
CH_3NH_2	3,38	$CH_3NH_3^+$	10,62
$(CH_3)_2NH$	3,27	$(CH_3)_2NH_2^+$	10,73
$(CH_3)_3N$	4,21	$(CH_3)_3NH^+$	9,79
$(CH_3)_3CNH_2$	3,32	$(CH_3)_3CNH_3^+$	10,68
$C_2H_5NH_2$	3,36	$C_2H_5NH_3^+$	10,64
$(C_2H_5)_2NH$	3,06	$(C_2H_5)_2NH_2^+$	10,94
$(C_2H_5)_3N$	3,25	$(C_2H_5)_3NH^+$	10,75

Aminele secundare sînt baze mai tari decît cele primare; aminele terţiare sînt baze mai slabe decît cele secundare. Creşterea bazicităţii alchilaminelor faţă de amoniac se explică prin efectul inductiv $+I$, respingător de electroni, al grupelor alchil prin care densitatea de electroni la azot se măreşte şi deci şi capacitatea de a fixa protonul.

Micşorarea bazicităţii aminelor terţiare faţă de cele secundare (în contradicţie cu cele aşteptate pe baza efectului inductiv) este atribuită unui efect steric. Prin fixarea protonului la electronii neparticipanţi ai azotului ionul de amoniu tinde să adopte o configuraţie tetraedrică. Se

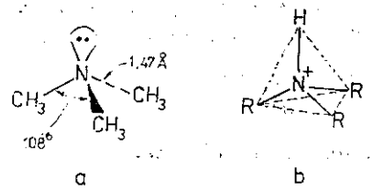


Fig. 22.2. — Structura trimetilaminei (*a*) şi a unei sări de amoniu (*b*).

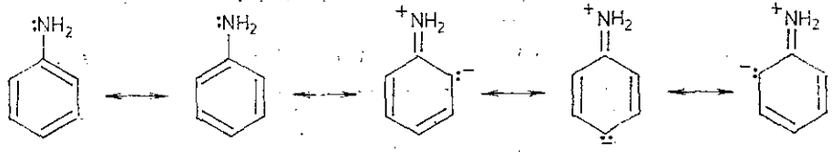
admite că grupele alchil, prin volumul lor se opun adoptării unei structuri tetraedrice tinzînd să păstreze structura piramidală din amină; tendinţa de a fixa protonul scade, deci şi bazicitatea (fig. 22.2).

Aminele aromatice sînt baze mai slabe decît cele alifatice.

Constanta de bazicitate a anilinei pK_b este 9,40; constanta de aciditate pK_a a ionului de anilinium, acidul conjugat al anilinei, este 4,60. Difenilamina este o bază şi mai slabă (K_b de ordinul 10^{-13}) iar trifenilamina este practic neutră.

Micşorarea bazicităţii aminelor aromatice faţă de cele alifatice se datorează implicării electronilor neparticipanţi de la atomul de azot aminic într-o conjugare cu electronii π ai inelului benzenic.

Structura electronică a anilinei poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:



În urma conjugării atomul de azot se pozitivează (devine mai puţin apt pentru a fixa protonul acidului), legătura C—N capătă un oarecare caracter de legătură dublă (v. fenoli, § 19.2, şi compuşi halogenaţi, § 17.2), iar inelul aromatic se îmbogăţeşte în electroni şi devine mai reactiv în reacţii SE (v. § 11.6.a şi 19.6.2).

Bazicitatea aminelor aromatice este influenţată de natura substituenţilor din inelul benzenic. Substituenţii respingători de electroni (efect $+I$) măresc bazicitatea; toluidinele sînt mai bazice decît anilina. Substituenţii atrăgători de electroni (efect $-I$) micşorează bazicitatea (de ex. CF_3). Grupa NO_2 în poziţia *para* micşorează bazicitatea prin efect de conjugare (v. § 23.1.2).

Aciditatea aminelor. Legătura N—H din amoniac şi din amine este polară, avînd polul pozitiv la hidrogen. Tendinţa de a ceda un proton pentru a forma ionul de amidură este mică. Aminele sînt acizi foarte slabi (pK_a 34 la amoniac şi 25 la anilină sau 40 la diizopropilamină) iar anionii lor sînt baze foarte tari. Expulzarea protonului din amine, respectiv formarea ionului de amidură, are loc numai la tratare cu bazele organice cele mai tari şi anume carbanionii hidrocarburilor, existenţi în compuşii organometalici.

$$((CH_3)_2CH)_2NH + C_4H_9Li \longrightarrow \underset{\text{Diizopropilamin-litiu}}{((CH_3)_2CH)_2N^-\,Li^+} + C_4H_{10}$$

Reacţia cu iodură de metil-magneziu se utilizează pentru dozarea „hidrogenului activ" din amine (metoda Zerevitinov, v. şi § 18.6.A).

$$R_2NH + CH_3MgI \longrightarrow R_2NMgI + CH_4$$

$$RNH_2 + CH_3MgI \longrightarrow RNHMgI + CH_4$$

22.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din amoniac sau amine prin alchilare directă

a. cu compuşi halogenaţi. Alchilare Hofmann

$$H_3N \xrightarrow{RX} \underset{\text{Amină primară}}{RNH_2} \xrightarrow{RX} \underset{\text{Amină secundară}}{R_2NH} \xrightarrow{RX} \underset{\text{Amină terţiară}}{R_3N} \xrightarrow{RX} \underset{\text{Sare cuaternară de amoniu}}{R_4N^+]X^-}$$

R = alchil primar sau secundar

Amoniacul, datorită electronilor săi neparticipanţi, este un reactant nucleofil. La tratare cu o halogenură de alchil primar sau secundar formează, printr-o reacţie de substituţie SN2, o halogenură de alchil amoniu.

$$H_3N: + R{-}X \longrightarrow \underset{\substack{\text{Halogenură}\\ \text{de alchil}\\ \text{amoniu}}}{\overset{+}{H_3}N{-}R]X^-} \longleftarrow H_2N{-}R + HX$$

$$\overset{+}{H_3}N{-}R]X^- + NH_3 \rightleftharpoons H_2N{-}R + \overset{+}{NH_4}]X^-$$

Halogenurile de alchil amoniu sînt săruri ale aminei cu un hidracid; cu exces de amoniac ele transferă (la echilibru) un proton amoniacului dînd amina şi sarea de amoniu. Deoarece aminele primare sînt nucleofili, ca şi amoniacul, reacţia nu se opreşte la acest stadiu. Amina primară reacţionează cu halogenura de alchil dînd o halogenură de dialchilamoniu care, cu excesul de amoniac, trece în dialchilamină. Aceasta poate reacţiona în mod similar spre a da trialchilamină, care la rîndul ei formează

cu o nouă moleculă de halogenură de alchil, sarea cuaternară de tetraalchilamoniu.

$$R{-}NH_2 + R{-}X \longrightarrow R_2\overset{+}{N}H_2]X^- \longrightarrow R_3NH$$
$$R_2NH + R{-}X \longrightarrow R_3\overset{+}{N}H]X^- \longrightarrow R_3N$$
$$R_3N + R{-}X \longrightarrow R_4N^+]X^-$$

Prin alchilarea directă a amoniacului cu un compus halogenat se obţine deci un amestec de amine primare, secundare şi terţiare, alături de sare cuaternare de amoniu. Din această cauză valoarea preparativă a metodei este limitată doar la preparare de amine primare (lucrînd cu exces de amoniac) şi de amine terţiare (lucrînd cu exces de compus halogenat).

Din compuşi dihalogenaţi se obţin diamine; 1,2-diaminoetanul (etilendiamina) se formează din 1,2-dicloretan şi amoniac în exces.

$$Cl{-}CH_2CH_2{-}Cl + NH_3 \longrightarrow H_2N{-}CH_2CH_2{-}NH_2$$

Prin alchilarea aminelor primare, respectiv secundare, cu halogenoalcani cu radical diferit de cel al aminei se obţin amine secundare sau terţiare în care radicalii alchil diferă între ei. De ex. din anilină se pot obţine mono- şi dialchilanilinе:

$$C_6H_5{-}NH_2 + CH_3{-}I \longrightarrow C_6H_5{-}NH{-}CH_3$$
Metilanilină

$$C_6H_5{-}NH{-}CH_3 + C_2H_5{-}Cl \longrightarrow C_6H_5{-}\underset{\displaystyle C_2H_5}{\underset{|}{N}}{-}CH_3$$

b. În locul halogenurilor de alchil se pot utiliza şi sulfaţi de alchil neutri $(RO)_2SO_2$ sau sulfaţi acizi $RO{-}SO_3H$. Astfel, sinteza dimetilanilinei se realizează prin încălzirea anilinei cu metanol şi acid sulfuric; agentul de alchilare este sulfatul acid de metil format din alcool şi acid sulfuric.

$$CH_3OH + H_2SO_4 \longrightarrow CH_3O{-}SO_3H$$
$$C_6H_5NH_2 + 2\ CH_3O{-}SO_3H \longrightarrow C_6H_5N(CH_3)_2 + 2\ H_2SO_4$$

Acidul sulfuric nu poate fi utilizat la sinteza dietilanilinei din anilină şi etanol deoarece acesta, în condiţiile energice ale reacţiei de alchilare, dă etenă; în acest caz se utilizează HCl care transformă alcoolul în clorură de etil.

c. Compuşii halogenaţi aromatici au halogenul nereactiv şi nu alchilează amoniacul. Amonoliza halogenului aromatic are loc însă în prezenţa unui catalizator specific, cupru fin divizat, la temperatură înaltă (v. § 12.1.B.b). Reacţionează astfel iodbenzenul şi brombenzenul; clorul din clorbenzen se substituie mult mai greu. Amonoliza decurge însă relativ uşor (peste 150°) la *p*-diclorbenzen şi încă mai uşor la *orto*- şi *para*-nitroclorbenzen (v. şi § 17.7.3).

$$(C_6H_5)_2NH + I{-}C_6H_5 \longrightarrow (C_6H_5)_3N$$
Trifenilamină

$$Cl{-}C_6H_4{-}Cl + 2\ NH_3 \longrightarrow H_2N{-}C_6H_4{-}NH_2$$
p-Fenilendiamină

B. Din amide şi imide prin alchilare cu halogenuri de alchil

$$CH_3CO{-}NH{-}R + R'{-}X \longrightarrow CH_3CO{-}\underset{\displaystyle R'}{\underset{|}{N}}{-}R \longrightarrow HN{-}\underset{\displaystyle R'}{\underset{|}{R}} + CH_3COOH$$

$$ArSO_2{-}NH{-}R + R'{-}X \longrightarrow ArSO_2{-}\underset{\displaystyle R'}{\underset{|}{N}}{-}R \longrightarrow HN{-}\underset{\displaystyle R'}{\underset{|}{R}} + ArSO_3H$$

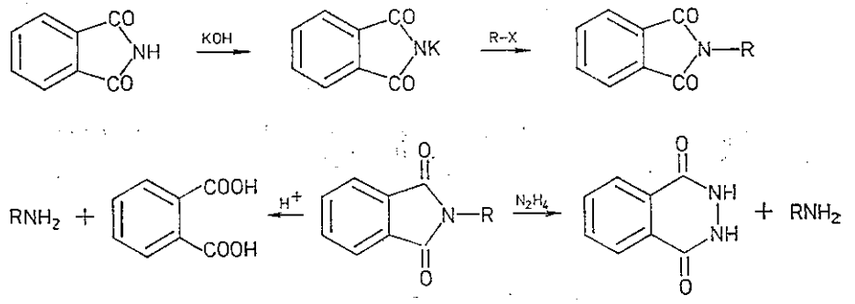
Atomul de hidrogen din amide şi sulfonamide are caracter acid. Amidele, tratate cu baze tari (NaH, $NaNH_2$) sau cu sodiu metalic în xilen, formează combinaţii sodate. Sulfonamidele, mai acide, reacţionează şi cu hidroxid de sodiu în soluţie apoasă. Anionii acestor amide sînt nucleofili eficace şi la tratare cu halogenoalcani dau, prin substituţie SN2, amidele alchilate respective; acestea prin hidroliză dau dialchilamine.

$$C_6H_5{-}NH{-}COCH_3 + NaH \longrightarrow C_6H_5{-}N(Na)COCH_3$$

$$C_6H_5{-}N(Na)COCH_3 + CH_3{-}I \longrightarrow C_6H_5{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{N}}{-}COCH_3 \longrightarrow C_6H_5{-}NH{-}CH_3 + CH_3COOH$$

Aminele primare se obţin printr-o variantă constînd în alchilarea ftalimidei potasice cu halogenuri de alchil primar (S. Gabriel, 1887). Se lucrează în dimetilformamidă (solvent aprotic dipolar care favorizează reacţiile SN2, solvatînd slab anionii; vezi § 17.7.1.A).

N-Alchilftalimida dă la hidroliză acidă acid ftalic şi amină primară. În variante experimentale mai noi, N-alchilftalimida este tratată cu hidrazină; se obţine amină primară pură alături de ftalhidrazidă.



Acid ftalic Ftalhidrazidă

C. Din nitro-derivaţi prin reducere

$$R{-}NO_2 \longrightarrow R{-}NH_2; \quad Ar{-}NO_2 \longrightarrow Ar{-}NH_2$$

Condiţii: Fe, Zn, Sn şi acid; NH_4SH, NaSH; $H_2N{-}NH_2$/Ni Raney; H_2/Ni, Pd, Pt

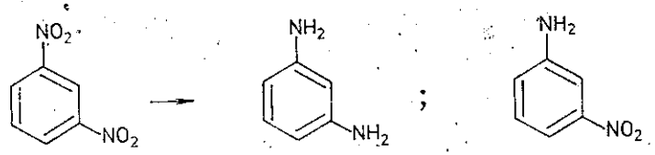
Prin reducerea nitro-derivaţilor se obţin amine primare. Reducerea grupei nitro la grupa amino se poate realiza în mai multe moduri. Ca agenţi de reducere se utilizează metale (Fe, Zn, Sn) şi acizi (HCl, H_2SO_4, acid

acetic), sulfuri acide (NH_4SH, NaSH) sau hidrazină (în prezenţă de catalizatori de nichel); se utilizează mult şi reducerea cu hidrogen molecular în prezenţă de catalizatori (Pd, Pt, Ni).

Nitro-derivaţii aromatici, care sînt uşor accesibili prin nitrarea directă a hidrocarburilor aromatice (v. § 23.1.3.A), se transformă astfel în amine primare aromatice. Prin reducerea nitrobenzenului se obţine anilină.

$$C_6H_5-NO_2 + 6[H] \longrightarrow C_6H_5-NH_2 + H_2O$$

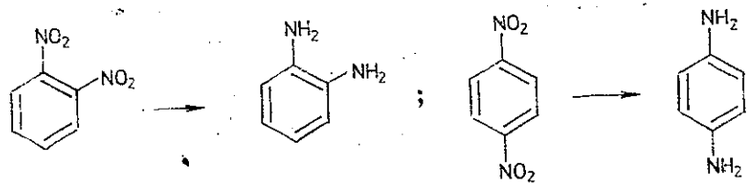
Prin reducerea *meta*-dinitrobenzenului se obţine *meta*-fenilendiamina.



m-Dinitrobenzen *m*-Fenilendiamină *m*-Nitroanilină

Reducerea dinitro-derivaţilor se poate face şi selectiv. Astfel, cu sulfură de amoniu se reduce o singură grupă nitro din *m*-dinitrobenzen obţinîndu-se *m*-nitroanilină.

Prin reducerea *orto*- şi *para*-nitroanilinelor se obţin *orto*- şi *para*-fenilendiaminele.



Reducerea α-nitronaftalinei (uşor accesibilă din naftalină prin nitrare, v. § 23.1.3.A) duce la α-naftilamină.

Reducerea nitro-derivaţilor este mai puţin utilă pentru obţinerea de amine alifatice deoarece nitro-derivaţii alifatici se obţin mai greu (v. § 23.1.3.B).

D. Din derivaţi funcţionali azotaţi ai carboxilului

a. Reducerea nitrililor

$$R-C\equiv N \longrightarrow R-CH_2-NH_2$$

Condiţii: $LiAlH_4$; Na/etanol; H_2/Ni, Pd

Reducerea nitrililor cu hidrură de litiu şi aluminiu sau cu sodiu şi alcool duce la amine primare. Grupa $-C\equiv N$ trece în $-CH_2-NH_2$

$$\underset{\text{Cianură de benzil}}{C_6H_5CH_2C\equiv N} \longrightarrow \underset{\text{Feniletilamină}}{C_6H_5CH_2CH_2NH_2}$$

Reducerea catalitică (paladiu sau nichel) a nitrililor duce la amine primare alături de amine secundare. Aceasta se datorează faptului că adiţia hidrogenului are loc în două etape. În prima etapă se formează o imină (aldimină) care poate reacţiona cu amina primară formată în reacţie spre a da un produs de condensare (o bază Schiff, v. § 24.6.1.B.a) care se hidrogenează dînd amina secundară.

$$R-C\equiv N + H_2 \longrightarrow \underset{\text{Aldimină}}{R-CH=NH} \longrightarrow \underset{\text{Amină primară}}{R-CH_2-NH_2}$$

$$\underset{\text{Aldimină}}{R-CH=NH} + H_2N-CH_2-R \xrightarrow{-NH_3} \underset{\text{Bază Schiff}}{R-CH=N-CH_2-R} \xrightarrow{H_2} \underset{\text{Amină secundară}}{R-CH_2-NH-CH_2-R}$$

Pentru a evita formarea de amină secundară se lucrează în prezenţă de amoniac, deplasînd astfel echilibrul reacţiei de formare a bazei Schiff spre stînga.

$$R-CH=NH + H_2N-CH_2-R \rightleftharpoons R-CH=N-CH_2-R + NH_3$$

Într-o altă variantă experimentală se face hidrogenarea în prezenţă de anhidridă acetică. Aceasta acetilează amina primară pe măsură ce se formează, evitîndu-se astfel reacţia aminei cu imina intermediară. Se formează acetilamina respectivă care, prin hidroliză, trece în amină.

$$C_6H_5-C\equiv N \longrightarrow C_6H_5-CH_2-NHCOCH_3 \longrightarrow \underset{\text{Benzilamină}}{C_6H_5-CH_2-NH_2}$$

Prin reducerea dinitrililor se obţin diamine. De ex. din dinitrilul acidului adipic se obţine 1,6-diaminohexan (v. şi § 27.5.4).

$$NC-CH_2CH_2CH_2CH_2-CN \longrightarrow H_2N-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-NH_2$$

b. Reducerea amidelor

$$R-CONH_2 \longrightarrow R-CH_2-NH_2$$

Condiţii: $LiAlH_4$, eter; $H_2/CuO \cdot Cr_2O_3$

Reducerea amidelor cu hidrură de litiu-aluminiu în eter are loc la temperatura de fierbere a eterului şi conduce la amine primare. Din amide substituite se obţin amine secundare, respectiv terţiare.

$$R-CO-NHR' \longrightarrow R-CH_2-NHR'$$

$$R-CO-NRR' \longrightarrow R-CH_2-NRR'$$

Pe această cale se poate obţine din amida acidului ciclobutancarboxilic, ciclobutilmetilamină.

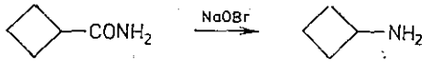
Reducerea cu hidrogen molecular în prezenţă de cupru-crom-oxid (v. § 18.3.1.F) are loc în condiţii energice, la temperatură mare şi presiune ridicată.

c. Degradarea Hofmann a amidelor

$$R-CONH_2 \longrightarrow R-NH_2$$

Condiţii: NaOCl sau NaOBr şi NaOH

Amidele, la tratare cu o soluţie alcalină de hipoclorit sau hipobromit, trec în aminele primare cu un atom de carbon mai puţin (A. W. Hofmann, 1881). Această reacţie este mult utilizată pentru obţinerea unor amine primare greu accesibile pe altă cale.

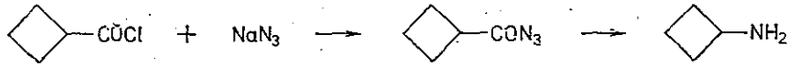


Mecanismul acestei reacţii va fi discutat la aliniatul 27.5.6.D.

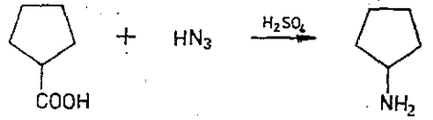
d. Degradarea Curtius a azidelor

$$R-CON_3 \longrightarrow R-NH_2$$

Azidele acizilor carboxilici (accesibile din cloruri acide şi azidă de sodiu), la încălzire în prezenţa apei, trec în aminele primare cu un atom de carbon mai puţin (T. Curtius, 1894) (v. § 27.5.7).



O variantă a acestei metode, mai simplă şi cu mare valoare preparativă, utilizează azide generate în mediul de reacţie din acizi carboxilici şi acid azothidric, în prezenţă de acid sulfuric (K. F. Schmidt, 1923).



Mecanismele acestor degradări, care prezintă o puternică analogie cu degradarea Hofmann, vor fi discutate la aliniatul 27.5.7.

E. Din derivaţi funcţionali azotaţi ai compuşilor carbonilici (aldehide şi cetone)

a. Reducerea oximelor

$$R-CH=O + H_2NOH \longrightarrow \underset{\text{Aldoximă}}{R-CH=NOH} \longrightarrow R-CH_2-NH_2$$

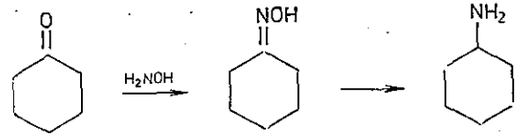
$$R_2C=O + H_2NOH \longrightarrow \underset{\text{Cetoximă}}{R_2C=NOH} \longrightarrow R_2CH-NH_2$$

Condiţii: $LiAlH_4$; H_2/Pd, Ni

Aldehidele şi cetonele reacţionează cu hidroxilamina dînd oxime (v. § 24.6.1.B.e). Prin reducerea acestor derivaţi funcţionali se obţin amine primare.

$$\underset{\text{Benzaldehidă}}{C_6H_5-CH=O} + H_2NOH \longrightarrow \underset{\text{Benzaldoximă}}{C_6H_5-CH=NOH} \longrightarrow \underset{\text{Benzilamină}}{C_6H_5-CH_2-NH_2}$$

Din ciclohexanonă se obţine ciclohexilamină.



b. Reducerea iminelor. Aminare reductivă

$$R-CH=O + NH_3 \longrightarrow \underset{\text{Aldimină}}{R-CH=NH} \longrightarrow R-CH_2-NH_2$$

$$R_2C=O + NH_3 \longrightarrow \underset{\text{Cetimină}}{R_2C=NH} \longrightarrow R_2CH-NH_2$$

Condiţii: H_2/Ni

Aldehidele şi cetonele reacţionează cu amoniacul formînd aldimine sau cetimine (v. § 24.6.1.B.a). Prin hidrogenarea unui amestec de compus carbonilic şi amoniac se obţin amine, prin reducerea iminei formate intermediar.

$$\underset{\text{Acetonă}}{(CH_3)_2C=O} + NH_3 \longrightarrow \underset{\text{Acetonimină}}{(CH_3)_2C=NH} \longrightarrow \underset{\text{Izopropilamină}}{(CH_3)_2CH-NH_2}$$

Din benzaldehidă se obţine benzilamina.

$$C_6H_5-CH=O + NH_3 \longrightarrow C_6H_5-CH=NH \longrightarrow \underset{\text{Benzilamină}}{C_6H_5-CH_2-NH_2}$$

Pentru a evita formarea de amine secundare (v. paragraful D.a) se lucrează cu amoniac în exces.

O variantă a reacţiei de aminare reductivă constă în încălzirea unei aldehide sau cetone cu formiat de amoniu la 150—200°; din reacţie rezultă amine formilate (R. Leuckart, 1885; O. Wallach, 1905).

$$R-CO-CH_3 + 2\ HCOONH_4 \longrightarrow \underset{\text{Formilamină}}{R-\underset{\displaystyle NHCHO}{\underset{|}{CH}}-CH_3} + NH_3 + CO_2 + 2\ H_2O$$

La hidroliza formilaminei se obţine amina primară.

$$\underset{\displaystyle NHCHO}{\underset{|}{R-CH}}-CH_3 + H_2O \longrightarrow \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{R-CH}}-CH_3 + HCOOH$$

c. Metilarea cu acid formic-formaldehidă

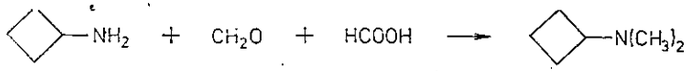
$$R-NH_2 + 2\,CH_2O + 2\,HCOOH \longrightarrow R-N(CH_3)_2 + 2\,CO_2 + 2\,H_2O$$

Prin tratarea unei amine primare cu formaldehidă şi acid formic, ca agent reducător, grupa NH_2 este transformată în $N(CH_3)_2$. Reacţia decurge prin următoarele etape:

$$\underset{\text{Amină primară}}{R-NH_2} + O=CH_2 \longrightarrow R-N=CH_2 \overset{+H^+}{\rightleftharpoons} R-\overset{+}{N}H=CH_2 \leftrightarrow R-NH-\overset{+}{C}H_2 \xrightarrow{+H:^-} \underset{\text{Amină secundară}}{R-NH-CH_3}$$

Amina secundară reacţionează cu a doua moleculă de formaldehidă trecînd în produsul dimetilat.

Din ciclobutilamină se obţine dimetilciclobutilamină.



d. Metilamina, di- şi trimetilamina se pot obţine sub formă de clorhidraţi prin încălzirea unui amestec de formaldehidă şi clorură de amoniu. Variind proporţiile dintre reactanţi se poate obţine cu precădere metilamină sau trimetilamină.

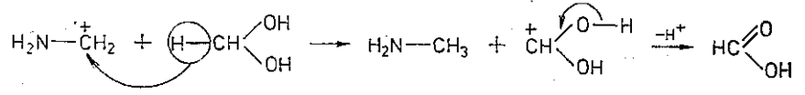
$$2\,NH_3 + 3\,CH_2O \longrightarrow 2\,CH_3NH_2 + CO_2 + H_2O$$

$$2\,NH_3 + 6\,CH_2O \longrightarrow 2\,(CH_3)_2NH + 2\,CO_2 + 2\,H_2O$$

$$2\,NH_3 + 9\,CH_2O \longrightarrow 2\,(CH_3)_3N + 3\,CO_2 + 3\,H_2O$$

În cursul acestei reacţii formaldehida se oxidează la acid formic reducînd totodată formimina formată intermediar.

$$CH_2O + NH_3 \xrightarrow{-H_2O} \underset{\text{Formimină}}{CH_2=NH} \xrightarrow{H^+} CH_2=\overset{+}{N}H_2 \longleftrightarrow \overset{+}{C}H_2-NH_2$$



Izolarea aminelor din clorhidraţi se face prin tratare cu hidroxid alcalin.

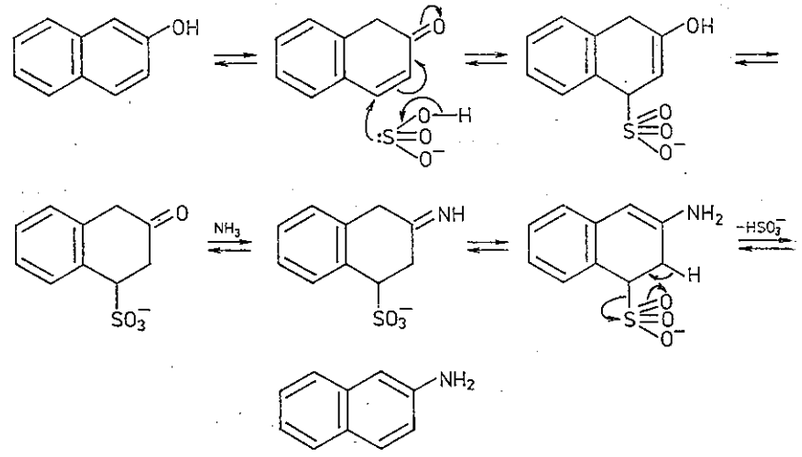
F. Amine aromatice din fenoli. Reacţia Bucherer

$$Ar-OH + (NH_4)_2SO_3 \longrightarrow Ar-NH_2$$

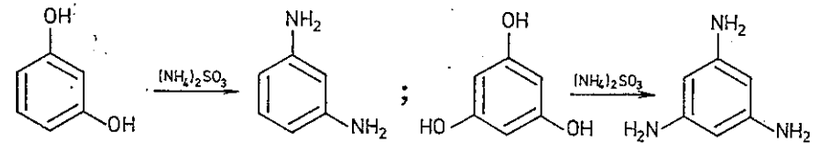
Condiţii: încălzire la 150–200° (vas închis)

Grupa hidroxil din β-naftol şi din fenolii polihidroxilici se înlocuieşte cu grupa NH_2 la încălzire cu o soluţie apoasă de sulfit de amoniu sau bisulfit de sodiu şi amoniac, la temperaturi înalte (H. T. Bucherer, 1904). La reacţie participă o formă tautomeră a compusului hidroxilic aromatic (v. tautomeria fenolilor, § 19.8), de aceea metoda se aplică cu succes la acei fenoli care reacţionează uşor în forme tautomere carbonilice.

În cazul β-naftolului reacţia are ca intermediar un derivat sulfonic al β-tetralonei care dă cu amoniacul prezent o imină; eliminarea grupei sulfonice, ca bisulfit, şi refacerea stării aromatice duce la β-naftilamină. Reacţiile sînt reversibile (A. Rieche, H. Seeboth, 1960).



Rezorcina dă prin reacţie Bucherer *meta*-fenilendiamină; din floroglucină se obţine 1,3,5-triaminobenzen.



Reacţia Bucherer are aplicaţii industriale importante pentru sinteze de intermediari în industria coloranţilor.

G. Metode speciale pentru sinteze de amine secundare

Aminele secundare se obţin prin metoda alchilării directe (v. §. 22.3.A) şi din unii derivaţi funcţionali azotaţi ai acizilor carboxilici (v. § 22.3.B). În afară de aceste metode generale există unele metode specifice.

a. Încălzirea aminelor cu clorhidraţii lor

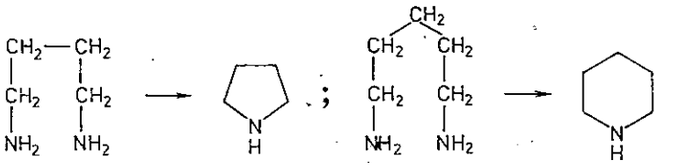
$$R-NH_2 + R-\overset{+}{N}H_3]Cl^- \longrightarrow R-NH-R + NH_4Cl$$

Condiţii: 250–300°

Aminele secundare se obţin prin încălzirea unei amine primare cu clorhidratul ei (respectiv cu 0,5 moli HCl la 1 mol amină), la temperaturi înalte. Din anilină şi clorhidratul ei se obţine difenilamina.

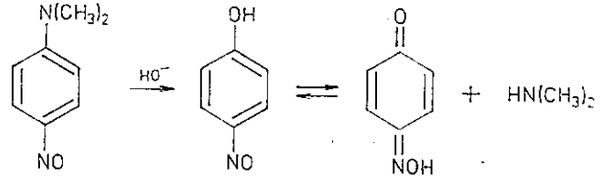
$$C_6H_5-NH_2 + HCl\cdot H_2N-C_6H_5 \longrightarrow \underset{\text{Difenilamină}}{C_6H_5-NH-C_6H_5} + NH_4Cl$$

Din 1,4-diaminobutan (putresceină) se poate obţine pirolidină, iar din 1,5-diaminopentan se obţine piperidină.

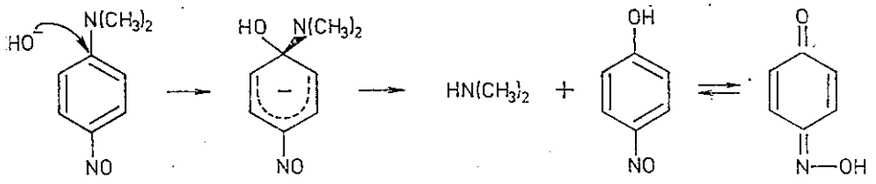


Pirolidină Piperidină

b. Dimetilamina şi dietilamina se obţin din nitrozodimetilanilină, respectiv nitrozodietilanilină, prin tratare cu hidroxid de sodiu concentrat.



Reacţia este o substituţie nucleofilă aromatică.



22.4. METODE INDUSTRIALE PENTRU OBŢINEREA UNOR TERMENI REPREZENTATIVI

Numeroase amine se fabrică în cantităţi mari, fiind utilizate în industria de medicamente, antidăunători, coloranţi etc.

Aminele alifatice inferioare, şi anume metil-, etil-, propil-, izopropil-, izobutilaminele primare, secundare şi terţiare, se fabrică prin reacţia alcoolilor respectivi cu amoniac, în cataliză heterogenă (Al_2O_3), la temperatură ridicată.

$$R{-}OH + NH_3 \longrightarrow RNH_2 + R_2NH + R_3N$$

Anilina se obţine industrial prin reducerea nitrobenzenului cu hidrogen molecular, în prezenţă de catalizator de cupru (cupru-Raney).

α-Naftilamina se fabrică prin reducerea (în general cu fer şi acid clorhidric) a α-nitronaftalinei. β-Naftilamina se fabrică prin încălzirea β-naftolului cu sulfit de amoniu (reacţ.e Bucherer, v. înainte).

N,N-Dimetilanilina se fabrică din anilină şi dimetileter în cataliză heterogenă (Al_2O_3), la temperatură ridicată.

N,N-Dietilanilina se obţine din anilină, etanol şi acid clorhidric, prin încălzire în autoclave.

22.5. PROPRIETĂŢI FIZICE

Aminele au puncte de fierbere mai scăzute decît alcoolii. Termenii inferiori sînt gazoşi, termenii mai înalţi sînt lichizi iar cei superiori sînt solizi (tabela 22.2).

Tabela 22.2

Constante fizice ale aminelor

Compus	Formulă	p.f., °C	p.t., °C
Metilamină	CH_3NH_2	−6,7	
Dimetilamină	$(CH_3)_2NH$	+7,3	
Trimetilamină	$(CH_3)_3N$	2,9	
Etilamină	$C_2H_5NH_2$	16,8	−80
Dietilamină	$(C_2H_5)_2NH$	55,5	−50
Trietilamină	$(C_2H_5)_3N$	89,0	−115
Piperidină	$(CH_2)_5NH$	106,0	−9
Anilină	$C_6H_5{-}NH_2$	184,5	−6,2
o-Toluidină	$CH_3{-}C_6H_4{-}NH_2$	199,7	−24
m-Toluidină	$CH_3{-}C_6H_4{-}NH_2$	203,3	−31,5
p-Toluidină	$CH_3{-}C_6H_4{-}NH_2$	200,3	+45,0
Dimetilanilină	$C_6H_5N(CH_3)_2$	194,0	+2,5
Dietilanilină	$C_6H_5N(C_2H_5)_2$	216,0	−34,4
Difenilamină	$(C_6H_5)_2NH$	302	+52,9

Aminele inferioare sînt solubile în apă, dar solubilitatea în apă scade cu cît radicalul organic este mai mare; de ex. anilina se dizolvă în apă aprox. 3,5%.

Aceste proprietăţi se datorează faptului că aminele primare şi secundare formează legături de hidrogen de tipul N·····H—N mult mai slabe decît legăturile formate de grupele hidroxil. Solubilitatea în apă a aminelor inferioare se datorează legăturilor de hidrogen între grupele hidroxil şi atomul de azot, R_3N·····H—O—H.

În spectrul IR aminele primare prezintă două benzi de absorbţie ν_{NH} în intervalul 3 300—3 500 cm^{-1}, iar aminele secundare o singură bandă, între 3 300 şi 3 550 cm^{-1}. Frecvenţa vibraţiei ν_{C-N} este de 1 250—1 350 cm^{-1} în aminele primare şi secundare şi de 1 310—1 360 cm^{-1} în aminele terţiare.

Legăturile de hidrogen slabe din amine nu provoacă deplasări semnificative ale benzilor de absorbţie ν_{N-H}.

În spectrul RMN, protonul atomului de carbon legat de azot (proton α) prezintă un semnal la aprox. 2,7 ppm.

Deplasarea chimică a protonului grupei N—H variază în funcţie de tăria legăturii de hidrogen; în unele cazuri (de ex. în dietilamină) se suprapune peste protonii grupei CH_3. La tratare cu apă grea are loc schimbul:

$$R_2N-H + D_2O \rightleftharpoons R_2N-D + DOH$$

şi semnalul grupei NH dispare.

22.6. REACŢII ALE AMINELOR

22.6.1. REACŢII ALE GRUPEI FUNCŢIONALE

A. Reacţia aminelor cu acizi minerali. Săruri ale aminelor

$$RNH_2 + HX \longrightarrow RNH_3^+]X^-$$

$$R_2NH + HX \longrightarrow R_2NH_2^+]X^-$$

$$R_3N + HX \longrightarrow R_3NH^+]X^-$$

Aminele reacţionează cu acizii minerali (HCl, H_2SO_4) formînd săruri de amoniu, solubile în apă. Aminele pot fi regenerate din sărurile lor prin tratare cu hidroxizi alcalini (NaOH). Transformarea aminelor în sărurile lor, solubile în apă, serveşte în mod curent la separarea aminelor din amestecuri cu substanţe neutre.

Metilamina dă cu acidul clorhidric, clorhidratul de metilamină care conţine ionul de metilamoniu, acidul conjugat al metilaminei.

$$CH_3-NH_2 + HCl \longrightarrow CH_3-\overset{+}{N}H_3]Cl^-$$

Anilina dă cu acid clorhidric clorhidrat de anilină şi cu acid sulfuric, sulfat de anilină; aceste săruri conţin ionul de fenilamoniu sau aniliniu.

$$C_6H_5-NH_2 + HCl \longrightarrow C_6H_5-\overset{+}{N}H_3]Cl^- \text{ sau } C_6H_5-NH_2 \cdot HCl$$

Clorhidrat de anilină

$$C_6H_5-NH_2 + H_2SO_4 \longrightarrow C_6H_5-\overset{+}{N}H_3]HSO_4^- \text{ sau } C_6H_5-NH_2 \cdot H_2SO_4$$

Sulfat de anilină

Stabilitatea sărurilor în apă depinde de bazicitatea aminei (v. § 22.2).

B. Reacţia aminelor cu acizi organici şi derivaţii lor funcţionali. Acilarea aminelor.

a. Acilarea aminelor cu acizi organici

$$R-NH_2 + HOOC-R \longrightarrow R-NH-CO-R + H_2O$$

$$R_2NH + HOOC-R \longrightarrow R_2N-CO-R + H_2O$$

Amide

Aminele primare şi secundare se condensează cu acizi organici carboxilici şi prin eliminare de apă dau amine acilate sau amide. Reacţia are loc la încălzirea aminei cu acidul organic la o temperatură mai înaltă, de aceea această metodă are aplicaţii limitate. Din anilină şi acid acetic se obţine acetanilidă; din metilamină şi acid acetic, N-metilacetamidă sau acetilmetilamină.

$$C_6H_5-NH_2 + HOOC-CH_3 \longrightarrow C_6H_5-NH-CO-CH_3 + H_2O$$

Acetanilidă

$$CH_3-NH_2 + HOOC-CH_3 \longrightarrow CH_3-NH-CO-CH_3 + H_2O$$

N-Metilacetamidă

Reacţia cu acid formic duce la formilamine.

$$C_6H_5-NH_2 + HOOCH \longrightarrow C_6H_5-NH-CHO$$

Formilanilină

$$(CH_3)_2NH + HOOCH \longrightarrow (CH_3)_2N-CHO$$

Dimetilformamidă

b. Acilarea aminelor cu clorurile acizilor carboxilici

$$R-NH_2 + Cl-OC-R' \longrightarrow R-NH-CO-R' + HCl$$

$$R_2NH + Cl-OC-R' \longrightarrow R_2N-CO-R' + HCl$$

$$R_3N + Cl-OC-R' \longrightarrow R_3\overset{+}{N}-CO-R']Cl^-$$

Acilarea aminelor cu clorurile acizilor carboxilici decurge în condiţii blînde, la o slabă încălzire a componentelor în mediu anhidru (pentru a evita hidroliza clorurii acide), de ex. în eter sau în benzen, în absenţă sau în prezenţă de baze organice (amine terţiare ca piridina) pentru fixarea acidului clorhidric format în reacţie. Reacţionează astfel aminele primare şi aminele secundare dînd amide sau amide monosubstituite. Aminele terţiare, aparent nereactive, formează cu clorura acidă cloruri de acilamoniu, $R_3\overset{+}{N}-COR']Cl^-$, care sînt agenţi de acilare eficace. Sărurile de acilamoniu regenerează amina terţiară la tratare cu baze apoase.

În cazul clorurilor acide stabile, care se hidrolizează mai greu, ca de ex. clorura de benzoil, reacţia de acilare (benzoilare) se poate efectua şi în soluţie apoasă în prezenţă de hidroxid de sodiu sau de potasiu (metoda Schotten-Baumann).

$$C_6H_5-NH_2 + Cl-CO-C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5-NHCO-C_6H_5$$

Clorură de benzoil — Benzoilanilină

c. Acilarea aminelor cu clorurile acizilor sulfonici

$$R-NH_2 + Cl-SO_2-Ar \longrightarrow R-NH-SO_2-Ar + HCl$$

$$R_2NH + Cl-SO_2-Ar \longrightarrow R_2N-SO_2-Ar + HCl$$

Aminele primare şi secundare dau cu clorurile acizilor sulfonici, sulfonamide (v. § 21.5.4.C).

Aminele terţiare dau săruri (mai stabile decît cele ale clorurilor acizilor carboxilici) care, cu exces de amină terţiară, dau arensulfonamide disubstituite alături de sare cuaternară de amoniu.

$$R_3N + ClO_2S{-}Ar \longrightarrow R_3\overset{+}{N}{-}SO_2{-}Ar]Cl^- \longrightarrow R_2N{-}SO_2Ar + \overset{+}{R_4N}]Cl^-$$

Reacţia aminelor cu clorurile acizilor sulfonici stă la baza unei metode de separare a aminelor primare şi secundare de cele terţiare (metoda Hinsberg). Sulfonamidele sînt insolubile în acizi diluaţi, astfel că se pot separa de amina terţiară solubilă în acid mineral diluat. Sulfonamidele formate din aminele primare şi secundare se separă prin tratare cu hidroxid; se dizolvă numai sulfonamida aminei primare, cu hidrogen acid.

$$\left.\begin{matrix} R_3N \\ R_2NH \\ RNH_2 \end{matrix}\right\} + ClSO_2Ar \longrightarrow \begin{cases} R_3N & \text{solubil în acizi} \\ R_2N{-}SO_2Ar & \text{insolubil în acizi sau baze} \\ RNH{-}SO_2Ar & \text{solubil în baze} \end{cases}$$

d. Acilarea aminelor cu anhidridă acetică

$$RNH_2 + O(OCCH_3)_2 \longrightarrow RNH{-}COCH_3 + CH_3{-}COOH$$

$$R_2NH + O(OCCH_3)_2 \longrightarrow R_2N{-}COCH_3 + CH_3{-}COOH$$

Acilarea aminelor cu anhidridă acetică este metoda cea mai des utilizată pentru acetilarea aminelor primare şi secundare. Ea are loc deosebit de uşor, la temperatura camerei sau slabă încălzire. Uneori se adaugă cantităţi catalitice de piridină sau de acid sulfuric, care favorizează formarea ionului de aciliu, agentul de acetilare propriu-zis.

Cu piridina se formează ionul de acetilpiridiniu, agent de acetilare puternic.

$$C_5H_5N + (CH_3CO)_2O \longrightarrow C_5H_5\overset{+}{N}{-}COCH_3]\ CH_3COO^-$$

$$RNH_2 + CH_3CO{-}\overset{+}{N}C_5H_5 \longrightarrow R{-}NH{-}COCH_3 + C_5H_5N + H^+$$

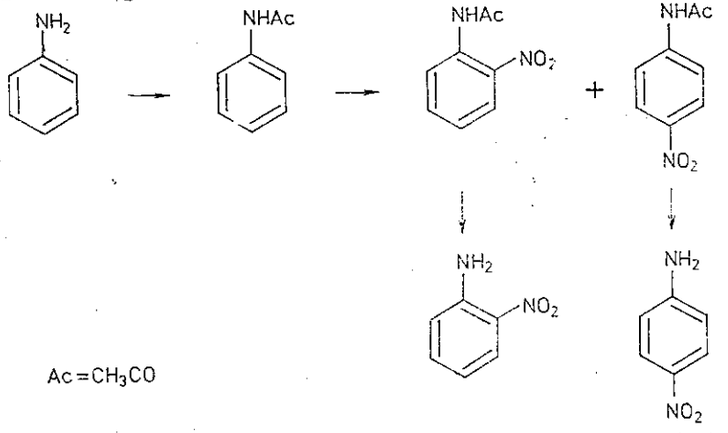
În cataliză acidă are loc în prima etapă, protonarea anhidridei; anhidrida protonată transferă grupa acetil la amină (despre mecanismul reacţiei, v. § 27.4.6).

Proprietăţile acilaminelor (v. şi Amide, § 27.5). Acilaminele sînt, de obicei, substanţe frumos cristalizate. Acetilderivaţii servesc pentru caracterizarea şi identificarea aminelor, mai ales a celor lichide.

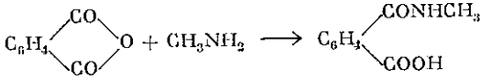
Prin acetilare (acilare) amina pierde caracterul bazic. Aminele acilate sînt amide şi au caracter neutru. Acilarea serveşte pentru protejarea grupei amino în reacţii în care această grupare ar putea fi afectată, de ex. oxidare, nitrare, halogenare, efectuate asupra restului moleculei.

Anilina este sensibilă la agenţi oxidanţi.

La sinteza nitroanilinelor se protejează grupa amino a anilinei prin acetilare apoi acetanilida astfel formată se nitrează; prin hidroliză acidă sau bazică se regenerează amina.



Anhidridele ciclice formează, la tratare cu amine, săruri ale monoamidei acidului dicarboxilic. De ex. din anhidridă ftalică şi metilamină se obţine, după acidulare, monoamida metilată la azot (N-metilamida) a acidului ftalic.



Esterii acizilor carboxilici se condensează cu aminele, eliminînd alcool. În acest mod se obţine dimetilformamidă.

$$(CH_3)_2NH + CH_3OOCH \longrightarrow \underset{\text{Dimetilformamidă}}{(CH_3)_2N{-}OCH} + CH_3OH$$

Reacţia se aplică la acizii instabili termic sau care nu formează cloruri acide şi anhidride (v. esteri β-cetonici, § 29.3).

C. Oxidarea aminelor

a. Oxidarea aminelor terţiare. Aminoxizi

$$R_3N + H_2O_2 \longrightarrow R_3N{\rightarrow}O \text{ sau } R_3\overset{+}{N}{-}O^-$$

Condiţii: H_2O_2, RCO_3H

Aminele terţiare alifatice şi aromatice dau, la tratare cu apă oxigenată, aminoxizi. În locul apei oxigenate se pot utiliza şi peracizi, RCO_3H, de ex. acid perbenzoic sau acid peracetic.

$$(CH_3)_3N + H_2O_2 \longrightarrow \underset{\text{Trimetilaminoxid}}{(CH_3)_2N{\rightarrow}O}$$

$$C_6H_5N(CH_3)_2 + CH_3CO_3H \longrightarrow \underset{\text{Dimetilanilinoxid}}{\underset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle \downarrow}{C_6H_5N(CH_3)_2}}}$$

Aminoxizii conţin o legătură N→O coordinativă cu caracter puternic dipolar. Momentul electric al trimetilaminoxidului este de 5,03 D.

Aminoxizii sînt substanţe mai puţin bazice decît aminele. Bazicitatea lor se datorează numai capacităţii oxigenului, polarizat negativ, de a fixa un proton pentru a da cationul $R_3\overset{+}{N}-OH$.

Cu ioduri de alchil, de ex. CH_3I, aminoxizii dau eteri de tipul $R_3\overset{+}{N}-OCH_3]\ I^-$. Prin reducere cu reducători slabi, ca $SnCl_2$ sau $Na_2S_2O_3$, aminoxizii trec în amina terţiară.

Aminoxizii care conţin un atom de hidrogen în poziţia β elimină, la încălzire, dimetilhidroxilamină şi dau *cis*-alchene (eliminare Cope, v. § 7.3.1.D.b).

b. Oxidarea aminelor primare. Nitrozo-derivaţi

$$R_3C-NH_2 \longrightarrow R_3C-NHOH \longrightarrow R_3C-NO$$

Condiţii: RCO_3H

Aminele primare care conţin un carbon terţiar legat de atomul de azot pot fi oxidate cu peracizi organici la derivaţi ai hidroxilaminei şi la nitrozo-derivaţi.

Din terţ-butilamină se obţine terţ-butilhidroxilamină şi nitrozo-derivat.

$$(CH_3)_3C-NH_2 \longrightarrow (CH_3)_3C-NHOH \longrightarrow (CH_3)_3C-NO$$

D. Reacţii ale aminelor cu acidul azotos

a. Reacţia aminelor primare

$$R-NH_2 + ONOH \longrightarrow R-OH + N_2 + H_2O$$

$$Ar-NH_2 + ONOH + HCl \longrightarrow Ar-\overset{+}{N}\equiv N]Cl^- + 2\ H_2O$$

Condiţii: temperatură 0–5°; soluţie apoasă

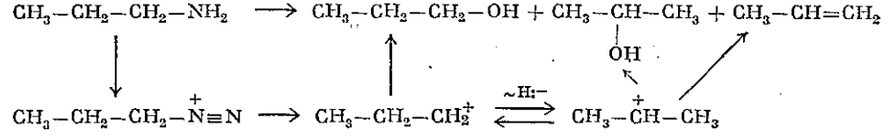
Prin tratarea aminelor primare alifatice cu acid azotos se obţin alcooli (v. § 18.3.1.I). Intermediar se formează o sare de diazoniu care în cazul compuşilor alifatici este instabilă şi se descompune, chiar la temperaturi joase, în N_2 şi un carbocation care se stabilizează, de ex. prin reacţie cu apa, dînd alcool.

$$R-NH_2 + HNO_2 + HCl \longrightarrow R-\overset{+}{N}\equiv N]Cl^- + H_2O$$

$$R-\overset{+}{N}\equiv N]Cl^- \longrightarrow R^+ + N_2 + Cl^-$$

$$R^+ + H_2O \longrightarrow R-OH + H^+$$

Transpoziţii în cursul desaminării aminelor primare. La tratarea 1-propilaminei cu acid azotos se formează un amestec de alcool primar, secundar şi alchenă.

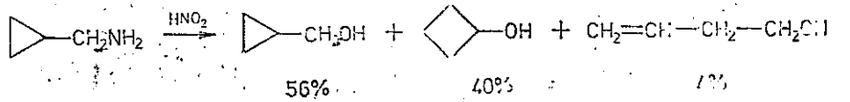


În carbocationul format la eliminarea azotului are loc transfer de ion de hidrură cu formarea, la echilibru, a carbocationului secundar. Reacţia carbocationilor cu apa conduce la alcooli; eliminarea unui proton duce la olefină.

Reacţia neopentilaminei cu acid azotos duce la alcool amilic terţiar şi trimetiletilenă. În acest caz, în ionul iniţial au avut loc migrări de grupe metil $H_3C:^-$.

$$(CH_3)_3C-CH_2-NH_2 \longrightarrow (CH_3)_2C(OH)-CH_2-CH_3 + (CH_3)_2C=CH-CH_3$$

Desaminarea cicloalchilaminelor este însoţită de lărgiri şi îngustări de ciclu (N. Demianov, 1903). Astfel, din ciclopropilmetilamină se obţine ciclopropilmetanol (56%), ciclobutanol (40%) şi 3-butenol (4%) (J. D. Roberts, 1961).



Aminele primare aromatice dau cu acidul azotos săruri de diazoniu stabile în soluţie apoasă, la 0°. La încălzire şi aceste săruri de diazoniu se descompun, cu degajare de azot, dînd un cation fenil care cu apa trece în fenol.

$$C_6H_5-NH_2 + HNO_2 + HCl \longrightarrow C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N]Cl^-$$

$$C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N]Cl^- \longrightarrow C_6H_5^+ + N_2 + Cl^-$$

$$C_6H_5^+ + H_2O \longrightarrow C_6H_5-OH + H^+$$

Despre sărurile de diazoniu aromatice şi reacţiile lor, v. § 22.8.

Reacţia aminelor primare cu acidul azotos serveşte, în cazul aminelor alifatice mai ales, ca metodă analitică pentru dozarea grupei NH_2; se măsoară azotul degajat (v. § 18.3.1.I).

b. Reacţia aminelor secundare

$$R_2NH + HONO \longrightarrow \underset{\text{Nitrozamină}}{R_2N-NO} + H_2O$$

R = alchil, aril

Prin tratarea aminelor secundare alifatice sau aromatice cu acid azotos se obţin nitrozamine.

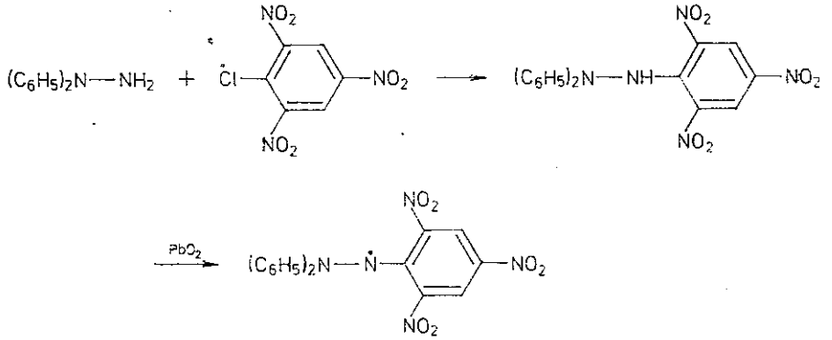
$$(CH_3)_2NH + HONO \longrightarrow \underset{\text{Dimetilnitrozamină}}{(CH_3)_2N-NO} + H_2O$$

$$(C_6H_5)_2NH + HONO \longrightarrow \underset{\text{Difenilnitrozamină}}{(C_6H_5)_2N-NO} + H_2O$$

Nitrozaminele sînt substanţe neutre. Prin reducere blîndă, nitrozaminele trec în derivaţi N,N-disubstituiţi ai hidrazinei; prin reducere energică se rupe legătura dintre atomii de azot şi se obţine amina secundară iniţială şi amoniac.

$$(C_6H_5)_2N-NO \longrightarrow (C_6H_5)_2N-NH_2 \longrightarrow (C_6H_5)_2NH + NH_3$$

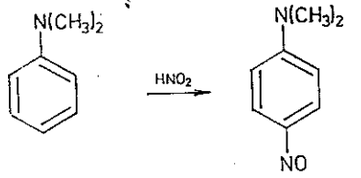
Prin tratarea N,N-difenilhidrazinei cu 2,4,6-trinitroclorbenzen (clorură de picril) se obţine o hidrazină trisubstituită care, prin oxidare cu PbO_2 în cloroform, trece într-un radical liber al azotului, radicalul difenilpicrilhidrazil (S. Goldschmidt, 1922), cristale de culoarea permanganatului de potasiu, stabil în stare solidă sau în soluţie.



Radical difenilpicrilhidrazil

Radicalii liberi diaril-azot nu reacţionează cu oxigenul. Radicalul liber difenilpicrilhidrazil este utilizat ca standard în rezonanţa electronică de spin (RES, v. § 3.2.C); el este stabil faţă de oxigen.

c. Aminele terţiare aromatice se nitrozează în nucleul aromatic. Astfel, din dimetilanilină se obţine *para*-nitrozodimetilanilină.



Dimetilanilină — *p*-Nitrozodimetilanilină

Aminele terţiare alifatice dau la nitrozare ioni de nitrozamoniu care suferă descompunere (prin eliminare de HNO, nitroxil, decelabil ca N_2O) şi trec în ioni de imoniu care se hidrolizează la amina secundară şi o aldehidă. Amina secundară se nitrozează apoi în mod normal.

$$R_2N-CH_2R' \longrightarrow \underset{\underset{NO}{|}}{R_2\overset{+}{N}-CH_2R'} \longrightarrow R_2\overset{+}{N}=CH-R' \longrightarrow R_2NH + OHC-R' + H^+$$

$$R_2NH + HNO_2 \longrightarrow R_2N-NO + H_2O$$

Produsul global al reacţiei aminei terţiare cu acidul azotos este formarea unei nitrozamine şi eliminarea unei grupe alchil de la azot.

E. Formare de izonitrili

$$R-NH_2 + CHCl_3 + NaOH \longrightarrow \underset{\text{Izonitril}}{R-NC} + NaCl$$

R = alchil, aril

Aminele primare, alifatice sau aromatice, dau izonitrili, la tratare cu cloroform şi hidroxid de sodiu concentrat (A. W. Hofmann, 1870).

$$C_6H_5-NH_2 + CHCl_3 + 3\ NaOH \longrightarrow C_6H_5-NC + 3\ NaCl + 3\ H_2O$$

Reacţia de formare a izonitrililor constă în adiţia diclorcarbenei (v. § 17.3.4.A) la amină, urmată de dehidroclorurare.

$$R-\ddot{N}H_2 + :CCl_2 \longrightarrow R-\overset{+}{N}H_2-\overline{C}Cl_2 \longrightarrow \underset{\text{Izonitril}}{R-\overset{+}{N}\equiv\overline{C}:} \longleftrightarrow R-\ddot{N}=C:$$

Structura izonitrililor, reprezentată prin formulele de mai sus, se oglindeşte şi în polaritatea grupei, care are polul negativ al vectorului la carbon şi polul pozitiv la azot (invers ca la nitrili, $R-C\equiv N$, v. § 27.6.2).

Izonitrilii sînt substanţe lichide, cu miros caracteristic, foarte neplăcut, perceptibil la diluţii foarte mari.

Cu acizii diluaţi, izonitrilii se hidrolizează dînd amine şi acid formic. Intermediar se formează formiatul aminei.

$$R-N\equiv C: + H_2O \longrightarrow R-\ddot{N}H-CHO \xrightarrow{H_2O} R-\ddot{N}H_2 + HCOOH$$

Reacţia aminelor primare cu cloroform şi hidroxid poate servi pentru decelarea aminelor.

F. Alte reacţii ale aminelor

Reacţia aminelor cu compuşi carbonilici, sulfura de carbon, compuşi cu fosfor, acid cianic etc., vor fi discutate la capitolele respective. Menţionăm aici rezumativ următoarele reacţii importante:

$R-NH_2 + OCH-R' \longrightarrow R-N=CH-R'$ Bază Schiff (v. § 24.6.1.B.a).

$R-NH_2 + CS_2 \longrightarrow R-NH-CSS^-]\ \overset{+}{R}NH_3$ Ditiocarbamaţi (v. § 28.2.B).

$R-NH_2 + COCl_2 \longrightarrow \underset{\text{Cloruri de carbamil}}{R-NHCOCl} \longrightarrow R-N=C=O$ Izocianaţi (v. § 28.3.A).

$R_2NH + COCl_2 \longrightarrow R_2NCOCl$ Cloruri de carbamil (v. § 28.1.C).

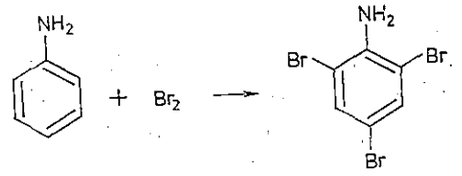
$R_2NH + POCl_3 \longrightarrow (R_2N)_3PO$ Amide ale acidului fosforic

$R_2NH + OCN-R' \longrightarrow R_2N-CO-NHR'$ Uree substituită (v. § 28.1.E).

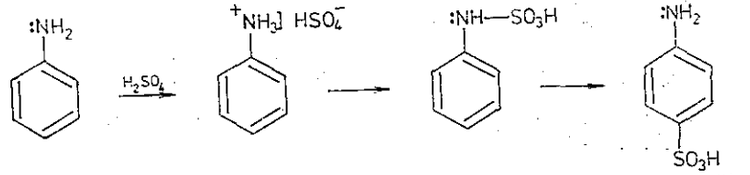
22.6.2. REACŢII SPECIFICE ALE AMINELOR AROMATICE. SUBSTITUŢIA NUCLEULUI AROMATIC

Inelul benzenic din aminele aromatice este mai reactiv în SE decît benzenul, datorită conjugării (v. § 22.2).

Anilina reacţionează cu bromul, fără catalizator, dînd prin substituţie electrofilă în poziţiile *orto* şi *para*, tribromanilină.



Prin tratarea anilinei cu acid sulfuric se formează sulfatul de anilină (reacţie exotermă ca orice neutralizare acid-bază). Prin încălzirea sulfatului de anilină, timp mai îndelungat, la 180—200°, se obţine acid *p*-anilinsulfonic sau acid sulfanilic. Intermediar în această reacţie se formează acid fenilsulfamic care, la 100°, trece în amestecul de acizi *orto*- şi *para*-anilinsulfonici; la timp îndelungat de încălzire se obţine acidul cel mai stabil termodinamic, acidul sulfanilic (v. reacţii similare la naftalină, fenol).

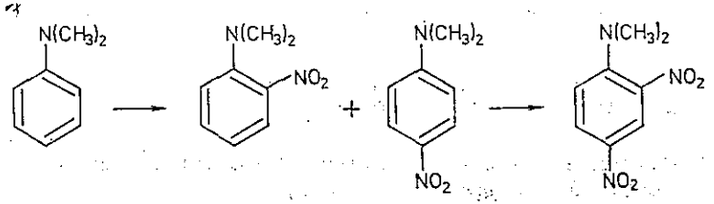


Acid sulfanilic

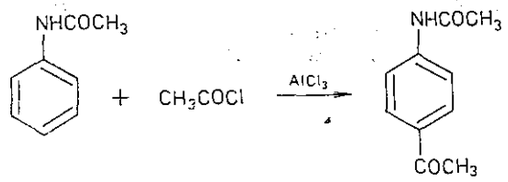
Acest procedeu de obţinere a acidului sulfanilic (procedeul coacerii) are aplicaţii industriale; acidul sulfanilic este un intermediar important în industria de coloranţi.

Nitrarea anilinei nu se poate face direct deoarece acidul azotic are efect oxidant asupra grupei amino. De obicei anilina este acetilată pentru a proteja grupa amino de oxidare, se nitrează şi apoi se pune grupa amino în libertate prin hidroliză. Astfel se obţin *o*- şi *p*-nitroanilinele (v. reacţiile la § 23.1.3.A).

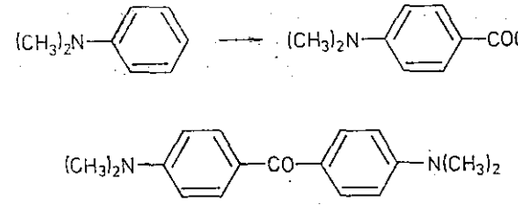
Dimetilanilina şi în general aminele terţiare aromatice se nitrează cu acid azotic în acid acetic dînd amestec de *orto*- şi *para*-mononitroderivaţi sau 2,4-dinitroderivat.



În reacţia Friedel-Crafts cu cloruri acide, pentru a evita reacţia la grupa NH_2, aceasta se protejează prin acetilare.



Din dimetilanilină şi fosgen se obţine la temperatura camerei o clorură acidă. Cu exces de dimetilanilină, în prezenţă de $ZnCl_2$, se obţine produs de condensare cu două molecule de dimetilanilină, *p*,*p'*-dimetilaminobenzofenonă sau cetona lui Michler (intermediar în sinteze de coloranţi).



Cetona lui Michler

22.7. SĂRURI ŞI BAZE CUATERNARE DE AMONIU

$$R_3N + RX \longrightarrow \underset{\text{Sare cuaternară de amoniu}}{R_4N^+]X^-} \longrightarrow \underset{\text{Bază cuaternară de amoniu}}{R_4N^+]HO^-}$$

Aminele terţiare reacţionează cu halogenurile de alchil primar, prin substituţie SN2, spre a da săruri cuaternare de amoniu. Se pot obţine săruri cuaternare de amoniu pornind direct de la amoniac sau de la amine primare prin tratarea acestora cu exces de compus halogenat, în prezenţă de hidroxid de sodiu în cantitate calculată (metoda alchilării totale sau exhaustive, A. W. Hofmann 1850). Dau săruri cuaternare de amoniu toate aminele alifatice şi cele aromatice, cu excepţia aminelor prea puţin bazice (de ex. difenilamina, trifenilamina, v. § 22.2) sau a celor împiedicate steric. Se pot obţine săruri cuaternare cu radicali diferiţi.

$$C_6H_5-NH_2 + 3\ CH_3I \longrightarrow \underset{\text{Iodură de trimetilfenilamoniu}}{C_6H_5-\overset{+}{N}(CH_3)_3]I^-}$$

$$(C_2H_5)_3N + ClCH_2-C_6H_5 \longrightarrow \underset{\text{Clorură de trietilbenzilamoniu (TEBA)}}{(C_2H_5)_3\overset{+}{N}-CH_2-C_6H_5]Cl^-}$$

Sărurile cuaternare de amoniu sînt substanţe ionice, cristalizate. La încălzire disociază în amină terţiară şi halogenură.

Prin tratarea sărurilor cuaternare de amoniu cu oxid umed de argint (care reacţionează ca AgOH), în mediu apos, se obţin hidroxizi cuaternari de amoniu (baze cuaternare de amoniu).

$$(CH_3)_4N^+]I^- + AgOH \longrightarrow \underset{\text{Hidroxid de tetrametilamoniu}}{(CH_3)_4N^+]HO^-} + AgI$$

$$C_2H_5-\overset{+}{N}(CH_3)_3]I^- + AgOH \longrightarrow \underset{\text{Hidroxid de trimetiletilamoniu}}{C_2H_5-\overset{+}{N}(CH_3)_3]HO^-} + AgI$$

Hidroxizii de tetraalchilamoniu sînt baze puternice, comparabile cu hidroxidul de sodiu. Ei se pot obţine prin evaporarea soluţiilor lor apoase, la rece, sub formă de cristale incolore, higroscopice.

a. *Descompunerea termică a bazelor cuaternare de amoniu. Degradarea Hofmann.* Hidroxizii cuaternari de amoniu se descompun la încălzire peste 100°. Hidroxidul de tetrametilamoniu se descompune în trimetilamină şi metanol.

$$(CH_3)_4N^+]HO^- \longrightarrow (CH_3)_3N + CH_3OH$$

Hidroxizii cuaternari de amoniu, care conţin un radical alchil care are cel puţin un atom de hidrogen în poziţia β faţă de gruparea *oniu* $\overset{+}{N}R_3$—, dau prin descompunere termică alchenă alături de amina terţiară. Reacţia, cunoscută sub numele de *degradarea Hofmann a bazelor cuaternare de amoniu*, este o metodă preparativă importantă pentru obţinere de alchene (v. § 7.3.1.D).

$$R-CH_2CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3]HO^- \longrightarrow R-CH=CH_2 + (CH_3)_3N + H_2O$$

Degradarea Hofmann a bazelor cuaternare de amoniu este o reacţie de eliminare E2. Ea decurge prin stare de tranziţie şi baza necesară eliminării protonului din poziţia β este chiar ionul HO^- al bazei cuaternare.

$$HO^- \quad H-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3 \longrightarrow [\overset{\delta-}{HO}\cdots H\cdots CH_2\cdots CH_2\cdots\overset{\delta+}{N}(CH_3)_3]^{\neq} \longrightarrow$$
$$\longrightarrow HOH + CH_2=CH_2 + N(CH_3)_3$$

Hidroxizii cuaternari de amoniu a căror stuctură permite ca prin eliminare E2 să se formeze mai multe alchene dau preferenţial alchena cea mai puţin substituită (regula lui Hofmann).

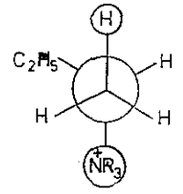
$$CH_3-CH_2-\underset{\displaystyle\overset{+}{N}(CH_3)_2}{\underset{|}{CH}}-CH_3 \longrightarrow \underset{95\%}{CH_3-CH_2-CH=CH_2} + \underset{5\%\ (cis\text{-}trans)}{CH_3-CH=CH-CH_3}$$

Eliminarea E2 a sărurilor „oniu" (cu grupa deplasabilă $-\overset{+}{N}R_3$ amoniu sau $-\overset{+}{S}R_2$ sulfoniu, v. § 21.3.4.A) care duce de preferinţă la alchenele mai puţin stabile termodinamic (v. compuşi halogenaţi, regula Zaitzev,

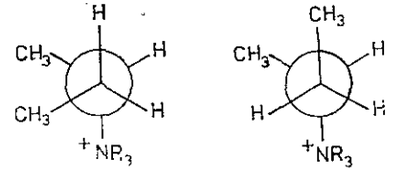
aliniatul 17.7.2.e) este controlată electronic şi steric. Gruparea „oniu", prin sarcina sa pozitivă, este atrăgătoare de electroni şi exercită un efect acidifiant asupra atomilor de hidrogen din legăturile C—H învecinate. În sarea oniu a 2-butilaminei hidrogenii grupei CH_2, datorită efectului $+I$ al grupei CH_3 sînt mai puţin acidifiaţi decît atomii de hidrogen ai grupei metil de la C_1; aceştia din urmă vor fi cedaţi mai uşor bazei.

$$CH_3-\underset{|}{\underset{\displaystyle\overset{+}{N}(CH_3)_3]HO^-}{CH}}-CH_2-CH_3 \longrightarrow CH_3-CH=CH_2 + N(CH_3)_3$$

Eliminarea Hofmann ca orice eliminare E2 cere o orientare *anti*-coplanară; ea decurge stereospecific *trans* (v. § 17.7.2).



Spre deosebire de halogen, grupa oniu este solvatată şi are un volum mai mare. Eliminarea E2-*anti* între $\overset{+}{N}R_3$ şi un hidrogen de la C_1 are loc într-un conformer anti-coplanar în care interacţiile „gauche" între $\overset{+}{N}R_3$ şi H sînt mici, de aceea se obţine alchena marginală.



Pentru o eliminare E2-*anti* între grupa $\overset{+}{N}R_3$ şi un hidrogen de la grupa CH_2, rezultă din proiecţiile Newmann că în conformerul mai stabil (fără interacţii „gauche" între NR_3 şi grupele metil) nu există un atom de hidrogen *anti* faţă de NR_3 şi deci eliminarea nu poate avea loc. În conformerii în care există un atom de hidrogen *anti* faţă de grupa NR_3, grupa amoniu este învecinată cu grupa CH_3. Aceşti conformeri sînt mai puţin stabili datorită interacţiilor „gauche" între cele două grupe voluminoase şi în consecinţă populaţia lor este mică. De aceea, deşi conformerul acesta din urmă ar da alchenă mai stabilă termodinamic (şi reacţia ar decurge mai repede) predomină eliminarea de la C_1 care deşi mai lentă, provine dintr-un conformer a cărui populaţie este mai mare.

b. *Cataliza prin transfer de fază.* Sărurile cuaternare de amoniu care conţin radicali alchil cu catene mai lungi au proprietatea deosebită de a fi solubile atît în apă cît şi în medii nepolare, de ex. hidrocarburi

sau compuşi halogenaţi. Pe această proprietate se bazează utilizarea acestor compuşi drept catalizatori în reacţii care au loc între două faze diferite, o fază apoasă şi o fază organică.

Între numeroasele aplicaţii ale acestui tip de reacţie se numără în primul rînd reacţiile de substituţie nucleofilă în care reactantul nucleofil este solubil în apă şi este insolubil în faza organică. În mod obişnuit, astfel de reacţii au loc cu viteză extrem de mică sau nu au loc. Prin adaos de cantităţi catalitice de săruri cuaternare, reacţia are loc cu viteză mare.

Formarea unui nitril dintr-un compus halogenat şi cianură de sodiu se poate efectua, în prezenţa unui catalizator de transfer de fază, prin agitarea, la temperatura camerei, a compusului halogenat dizolvat într-o hidrocarbură cu o soluţie apoasă de cianură (fig. 22.3). Sarea cuaternară de amoniu schimbă permanent anionul ei permiţînd transferarea ionului CN^- în faza nepolară; anionul nesolvatat devine foarte reactiv.

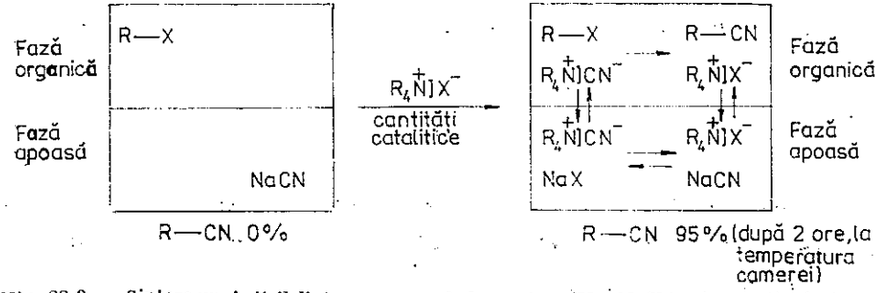
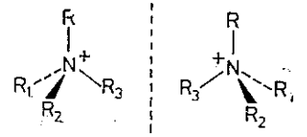


Fig. 22.3. — Sinteza unui nitril dintr-un compus halogenat R—X şi NaCN prin reacţie de transfer de fază.

c. Stereochimia compuşilor cuaternari de amoniu. Prin formarea unei legături covalente între electronii neparticipanţi ai azotului şi radicalul organic, atomul de azot tetracovalent capătă o structură tetraedrică. În compuşii cuaternari de amoniu cu radicali diferiţi există posibilitatea existenţei a doi enantiomeri.



22.8. SĂRURI DE ARENDIAZONIU

22.8.1. REACŢIA DE DIAZOTARE

$$Ar-NH_2 + HNO_2 + HX \longrightarrow Ar-\overset{+}{N}\equiv N]X^- + 2\ H_2O$$

Condiţii: temp. 0°...5°

Aminele primare aromatice dau la tratare cu acid azotos, săruri de diazoniu relativ stabile (P. Griess, 1858).

Diazotarea aminelor primare se face prin picurarea, între zero şi +5°, a unei soluţii de nitrit de sodiu într-o soluţie apoasă a aminei, conţinînd un acid mineral în exces. În cazul aminelor aromatice cu bazicitate mică (ale căror săruri se descompun hidrolitic în apă) diazotarea se face în acid sulfuric concentrat în care se adaugă nitritul de sodiu solid.

Unele săruri de diazoniu sînt greu solubile în apă şi ele pot fi izolate în stare solidă sub formă de cristale care se descompun violent la lovire sau la încălzire, de aceea trebuie manipulate cu mare precauţie. Astfel de săruri insolubile sînt fluoboratul de diazoniu sau perbromura de diazoniu.

Fluoboratul de benzendiazoniu se obţine din clorură de benzendiazoniu prin tratare cu o soluţie apoasă de acid fluoboric (HBF_4) sau prin diazotarea anilinei în prezenţă de acid fluoboric.

$$C_6H_5-NH_2 \xrightarrow[HCl,H_2O]{NaNO_2} \underset{\text{Clorură de benzendiazoniu}}{C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N]Cl^-} \xrightarrow{HBF_4} \underset{\text{Fluoborat de benzendiazoniu}}{C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N]BF_4^-}$$

Mecanismul reacţiei de diazotare. Formarea sărurilor de diazoniu, la tratarea aminelor primare cu acid azotos, are ca primă etapă o nitrozamină primară. Aceasta ia naştere, ca şi în cazul aminelor secundare, în reacţia dintre amină şi ionul de nitrozoniu, NO^+.

$$R-NH_2 + NO^+ \longrightarrow R-\overset{+}{N}H_2-NO \longrightarrow R-NH-NO + H^+$$

Nitrozaminele primare, avînd un atom de hidrogen la azot, trec, printr-o reacţie catalizată de acidul prezent, în forma tautomeră de diazoacid $R-N=N-OH$; acesta, prin eliminarea apei din acidul conjugat, trece în sarea de diazoniu. Au loc următoarele echilibre:

$$R-\ddot{N}H-\ddot{N}=O + H^+ \rightleftharpoons R-\ddot{N}H-\ddot{N}=\overset{+}{O}-H \leftrightarrow$$

$$\longleftrightarrow R-\overset{+}{N}H=\ddot{N}-O-H \rightleftharpoons \underset{\text{Diazoacid}}{R-\ddot{N}=\ddot{N}-OH} + H^+$$

$$R-\ddot{N}=\ddot{N}-OH + H^+ \rightleftharpoons R-\ddot{N}=\ddot{N}-\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow \underset{\text{Sare de diazoniu}}{R-\overset{+}{N}\equiv N:} + H_2O$$

Sărurile de alchildiazoniu sînt nestabile şi se descompun uşor, chiar la zero grade, în carbocationi alchil şi N_2. Sărurile de diazoniu aromatice sînt mai stabile, din motivele care vor fi discutate mai departe.

Agentul de nitrozare, ionul de nitrozoniu, provine, în soluţie apoasă acidă, din acidul conjugat al acidului azotos:

$$H^+ + HO-NO \rightleftharpoons H_2\overset{+}{O}-NO \longrightarrow H_2O + NO^+$$

În soluţie slab acidă sau neutră agentul de nitrozare este trioxidul de azot, N_2O_3, format în reacţia:

$$2\ HNO_2 \rightleftharpoons ON-NO_2 + H_2O$$

Acesta reacţionează cu amina

$$Ar-NH_2 + ON-NO_2 \longrightarrow Ar-NH-NO + HNO_2$$

În soluţii concentrate conţinînd ioni de clor sau de brom agentul de nitrozare poate fi bromura sau clorura de nitrozil, NOBr sau NOCl.

$$Ar-NH_2 + NOCl \longrightarrow Ar-NH-NO + HCl$$

22.8.2. STRUCTURA IONULUI DE BENZENDIAZONIU

Stabilitatea mai mare a sărurilor de diazoniu aromatice, în comparaţie cu cele alifatice, se datorează conjugării ce există între electronii grupei diazo şi electronii π ai inelului aromatic (fig. 22.4).

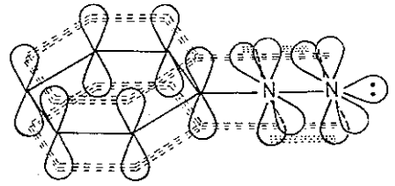
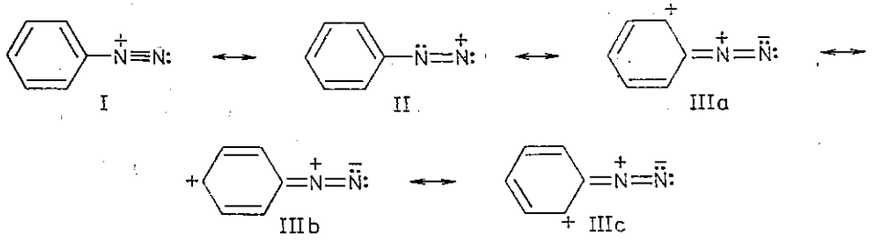


Fig. 22.4. — Structura ionului de benzendiazoniu.

Repartiţia electronică din ionul de diazoniu poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:



Fiecare din ele poate fi corelată cu proprietăţile chimice ale moleculei. Prin formula I se explică descompunerea ionului de diazoniu în molecula de azot şi un cation sau radical aril. Formula II exprimă caracterul electrofil al ionului de diazoniu. Structurile III în care sînt implicaţi electronii π ai inelului aromatic (care datorită deficitului de electroni al grupei diazo se deplasează spre azot) explică uşurinţa cu care decurg unele substituţii nucleofile în poziţia *para* a inelului benzenic (v. mai departe).

22.8.3. REACŢII ALE SĂRURILOR DE ARENDIAZONIU

Reacţiile sărurilor de diazoniu aromatice sînt reacţii de substituţie a grupei diazo cu alte grupe de atomi (în care se elimină N_2) şi reacţii în care se conservă atomii de azot.

22.8.3.1. Reacţii de substituţie a grupei diazo, cu eliminare de azot

În grupa diazo există preformată molecula de azot. Ea este o grupare uşor deplasabilă. Prin ruperea legăturii C—N ia naştere o moleculă de azot şi un cation sau un radical organic care, prin reacţii de stabilizări ulterioare, dă naştere la cei mai variaţi compuşi organici cu inele aromatice substituite. Înlocuirea grupei amino prin intermediul grupei diazo cu grupări nucleofile are o importanţă preparativă pentru seria aromatică, comparabilă cu substituţiile SN ale atomilor de halogen din seria alifatică.

A. Substituţia grupei diazo cu OH. Sinteze de fenoli

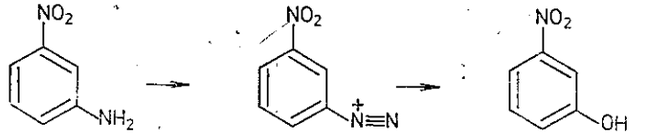
$$Ar{-}N_2^+ \longrightarrow Ar^+ + N_2$$

$$Ar^+ + H_2O \longrightarrow Ar{-}OH_2^+ \longrightarrow Ar{-}OH + H^+$$

Sărurile de diazoniu aromatice sînt stabile în soluţie apoasă la temperaturi sub +5°. La încălzirea soluţiilor lor apoase se produce o rupere heterolitică a legăturii C—N (azotul păstrînd electronii legăturii pentru a forma molecula stabilă $:N\equiv N:$) şi se formează un cation aril care reacţionează cu apa dînd fenol. Pe această cale se obţin fenolul şi numeroşi fenoli substituiţi cu alte grupări în moleculă.

$$C_6H_5{-}N_2^+ \longrightarrow C_6H_5^+ + N_2 \xrightarrow{H_2O} C_6H_5{-}OH_2^+ + H^+$$

Reacţia aceasta se utilizează în numeroase cazuri pentru a introduce grupa OH în locul grupei amino, respectiv nitro, ca de ex. în sinteze de molecule greu accesibile pe altă cale.



Substituţia grupei diazo cu hidroxil este o substituţie nucleofilă unimoleculară SN1. Viteza reacţiei este aceeaşi în H_2O sau D_2O. Reacţia determinantă de viteză este formarea carbocationului Ar^+.

Pentru a evita o reacţie secundară a cationului aril cu ionul de Cl^- din clorurile de diazoniu, în sintezele de fenoli diazotarea se face în prezenţă de acid sulfuric. Ionul de bisulfat mult mai puţin nucleofil decît ionul de clorură şi decît apa, nu intră în competiţie la captarea cationului aril.

$$C_6H_5{-}N_2^+]HSO_4^- + H_2O \longrightarrow C_6H_5{-}OH + H_2SO_4 + N_2$$

B. Substituţia grupei diazo cu halogeni. Sinteze de compuşi halogenaţi aromatici

$$Ar{-}N_2^+ + Y \longrightarrow Ar{-}X + N_2$$

$Y = CuCl,\ X = Cl;\ Y = CuBr,\ X = Br;\ Y = I_3^-,\ X = I;\ Y = BF_4^-,\ X = F$

Condiţiile în care are loc înlocuirea grupei diazo cu halogeni depinde de natura halogenului. Înlocuirea cu I sau F are loc în absenţă de catalizatori. Pentru înlocuirea grupei diazo cu Cl sau cu Br se utilizează, drept catalizatori, halogenurile cuproase respective.

a. *Sinteze de Ar—I* Prin tratarea unei soluţii de clorură de diazoniu, la rece, cu o soluţie iodură de potasiu şi încălzire ulterioară se obţine iod-derivat. Din clorură de benzendiazoniu se obţine iodbenzen. Cationul fenil, format intermediar, reacţionează cu ionul de triiodură, I_3^-, nucleofilul cel mai bun din amestec şi prezent în cantitate mare.

$$C_6H_5-N_2^+]Cl^- + KI \longrightarrow N_2 + C_6H_5-I + [KCl]$$

Ionul de triiodură, I_3^-, format prin oxidarea ionului de iodură cu urmele de acid azotos, formează, la rece, triiodura de diazoniu, greu solubilă, $C_6H_5-N_2^+]I_3^-$. La încălzire, reacţia cationului fenil cu ionul I_3^- (în perechea de ioni) este favorizată faţă de reacţia cu dizolvantul. Dacă acidul azotos este îndepărtat, prin adăugare de uree, reacţia între ionul de diazoniu şi ionul de iodură devine lentă, comparabilă cu cea a ionilor de clorură sau de bromură.

Înlocuirea grupei diazo cu iod reprezintă calea principală pentru sinteza compuşilor aromatici cu iod.

b. *Sinteze de Ar—F.* Fluoboratul de diazoniu, insolubil în apă, precipită la tratarea unei amine primare aromatice cu nitrit de sodiu în prezenţă de acid fluoboric, HBF_4 (acid boric şi acid fluorhidric), la 0°. Încălzirea unei suspensii de fluoborat de diazoniu în tetrahidrofuran (THF) dă cu randament mare fluorarene (Schiemann, 1927). Pe această cale se obţine fluorbenzen.

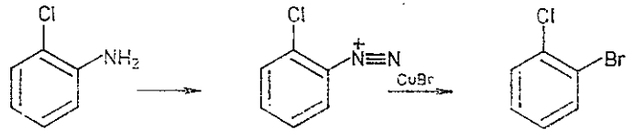
$$C_6H_5-N_2^+]BF_4^- \longrightarrow C_6H_5-F + N_2 + BF_3$$

Ca şi în cazul precedent, reacţia cationului fenil are loc cu ionul de fluorură, F^-, în perechea de ioni rezultată la descompunerea fluoboratului de diazoniu.

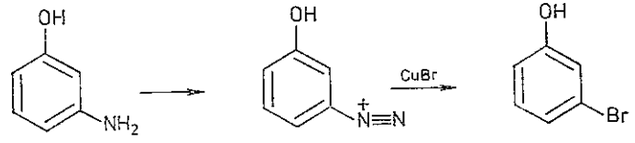
c. *Sinteze de Ar—Cl şi de Ar—Br.* Înlocuirea grupei diazo cu clor sau cu brom are loc în prezenţă de clorură, respectiv bromură cuproasă (reacţia T. Sandmeyer, 1884).

$$Ar-N_2^+]X^- \xrightarrow{CuX} Ar-X + N_2$$

Înlocuirea grupei diazo, catalizată de halogenuri cuproase, este o metodă utilizată în mod curent în sinteze de compuşi halogenaţi aromatici. Pe această cale, din *orto*-cloranilină se poate obţine *orto*-clorbrombenzen.



Din *meta*-aminofenol se obţine *meta*-bromfenol.



Mecanismul înlocuirii catalizate de cupru a grupei diazo cu halogeni nu este prea bine precizat. Într-o ipoteză se admite un mecanism radicalic.

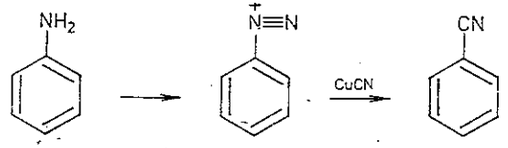
$$Ar-N_2^+]Cl^- + CuCl \longrightarrow Ar^\cdot + N_2 + CuCl_2$$

$$Ar^\cdot + CuCl_2 \longrightarrow Ar-Cl + CuCl$$

C. Substituţia grupei diazo cu cian. Sinteze de nitrili aromatici

$$Ar-N_2^+]Cl^- + CuCN \longrightarrow Ar-CN + N_2 + CuCl$$

Înlocuirea grupei diazo cu CN se face prin încălzirea sării de diazoniu cu cianură cuproasă, CuCN (reacţie Sandmeyer). Pe această cale se obţine benzonitril pornind de la anilină.



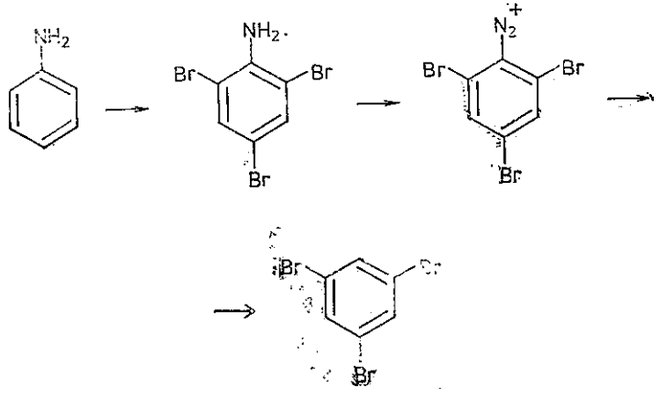
Metoda Sandmeyer pentru sinteza nitrililor are o importanţă preparativă în seria aromatică, comparabilă cu reacţia compuşilor halogenaţi cu cianuri alcaline, din seria alifatică.

D. Substituţia grupei diazo cu hidrogen

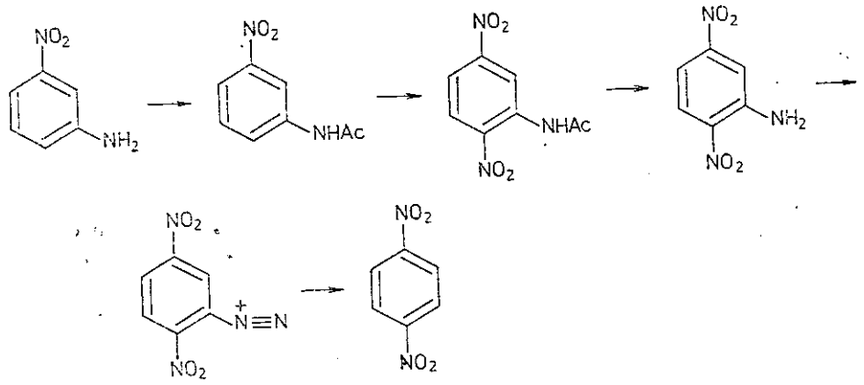
$$Ar-N_2^+ + H_3PO_2 + H_2O \longrightarrow Ar-H + N_2 + H_3PO_3 + H^+$$

Înlocuirea grupei diazo cu hidrogen are loc la tratarea sării de diazoniu cu acid hipofosforos, H_3PO_2. Reacţia prezintă interes în sinteze în care grupa amino sau gruparea nitro dintr-un inel benzenic sînt utilizate numai pentru efectul lor de orientare al substituţiei electrofile a unei alte grupări, urmînd să fie apoi îndepărtate.

Pe această cale se obţine 1,3,5-tribrombenzen pornind de la anilină.



Din *meta*-nitroanilină se poate obţine *para*-dinitrobenzen.

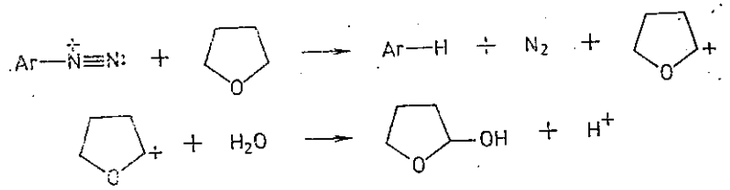


Reducerea grupei diazo are loc uneori cu randament bun şi la diazotarea aminei în soluţie alcoolică. Donorul de hidrogen este, în acest caz, alcoolul care trece în acetaldehidă.

$$Ar-N_2^+]Cl^- + 2[H] \longrightarrow Ar-H + HCl + N_2$$

$$CH_3CH_2OH \longrightarrow CH_3CH=O + 2[H]$$

Eterii ciclici ca de ex. tetrahidrofuranul sau dioxanul reduc sărurile de diazoniu prin donare de ion de hidrură.



E. Substituţia grupei diazo cu SH, NO_2 şi N_3

a. Sinteze de tiofenoli, Ar—SH

$$Ar-N_2^+]Cl^- + KS-CS-OC_2H_5 \longrightarrow N_2 + KCl + Ar-S-CS-OC_2H_5$$

(Xantogenat de potasiu)

$$Ar-S-CS-OC_2H_5 \longrightarrow Ar-SH + COS + HOC_2H_5$$

Prin tratarea sărurilor de diazoniu cu xantogenat de potasiu (v. § 28.2.A) se obţin esteri ai acidului xantogenic care dau la hidroliză tiofenoli. (Tratarea sărurilor de diazoniu cu hidrosulfură de sodiu, NaSH, declanşează reacţii prea violente).

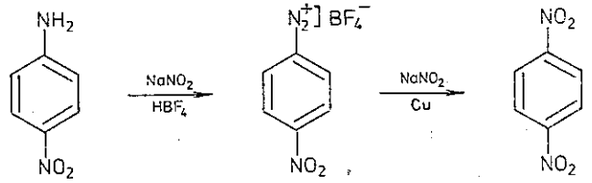
Din clorură de benzendiazoniu se obţine astfel tiofenol.

$$C_6H_5-N_2^+]Cl^- + KS-CS-OC_2H_5 \longrightarrow C_6H_5-SH + N_2 + COS + HOC_2H_5$$

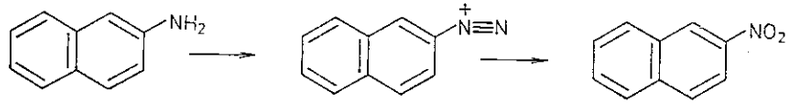
b. Sinteze de nitro-derivaţi, $Ar-NO_2$

$$Ar-N_2^+]BF_4^- + NaNO_2 \xrightarrow{Cu} Ar-NO_2 + N_2 + NaBF_4$$

Prin încălzirea fluoboratului de diazoniu cu o soluţie apoasă de nitrit de sodiu în prezenţă de Cu pulbere are loc înlocuirea grupei diazo cu NO_2.



Pe această cale este accesibilă β-nitronaftalina din β-naftilamină.



c. Sinteze de azide aromatice, $Ar-N_3$

$$Ar-N_2^+]Cl^- + NaN_3 \longrightarrow Ar-N_3 + N_2 + NaCl$$

Sărurile de diazoniu dau la tratare cu azidă de sodiu sau de potasiu azide organice. Din clorură de benzendiazoniu şi azidă de potasiu se obţine fenilazidă.

$$C_6H_5-N_2^+]Cl^- + KN_3 \longrightarrow C_6H_5-N_3 + N_2 + KCl$$

F. Substituţia grupei diazo cu metale. Sinteze de compuşi organo-metalici

$$C_6H_5N_2^+]Cl^- + HgCl_2 \longrightarrow C_6H_5N_2^+]HgCl_3^- \xrightarrow{Cu} C_6H_5HgCl + 2\,CuCl + N_2$$

Clorurile de arildiazoniu dau la tratare cu clorură mercurică săruri de diazoniu complexe care la descompunere, în prezenţă de cupru metalic pulbere, elimină azot şi dau clorură de aril-mercur (A. N. Nesmeianov, 1929).

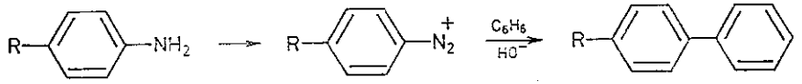
Clorură de fenilmercur se obţine şi la descompunerea homolitică a clorurii de benzendiazoniu suspendată în acetonă, în prezenţă de mercur.

$$C_6H_5N_2^+]Cl^- \longrightarrow C_6H_5^\bullet + N_2 + Cl^\bullet \xrightarrow{Hg} C_6H_5-HgCl$$

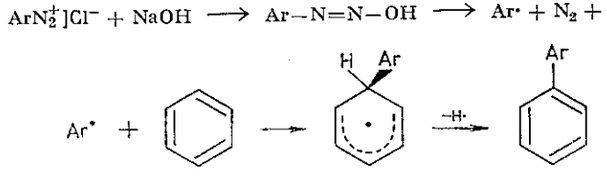
G. Reacţia de arilare a inelului aromatic

$$Ar-N_2^+]Cl^- + Ar'-H + NaOH \xrightarrow{0^\circ} Ar-Ar' + N_2 + NaCl + H_2O$$

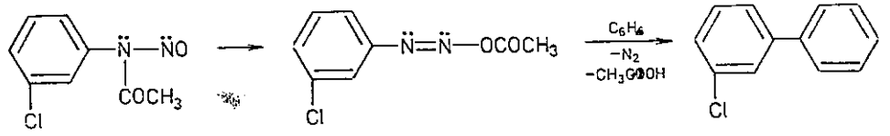
Înlocuirea grupei diazo cu un inel aromatic are loc la tratarea unei sări de diazoniu cu hidroxid de sodiu, la rece, şi agitarea soluţiei concentrate bazice cu hidrocarbura aromatică (reacţie Gomberg-Bachmann, 1924). Se pot obţine pe această cale bifenili substituiţi la unul din nucleele aromatice. De obicei se porneşte de la anilina substituită, care se diazotează şi se arilează cu benzen. Astfel substituentul va apare în poziţia dorită.



Reacţia Gomberg-Bachmann are mecanism homolitic. Diazoacidul format la tratarea sării de diazoniu cu hidroxid (v. § 22.8.3.2.A) se extrage în faza organică a hidrocarburii aromatice unde are loc descompunerea în radical liber aril. Acesta reacţionează cu inelul benzenic.

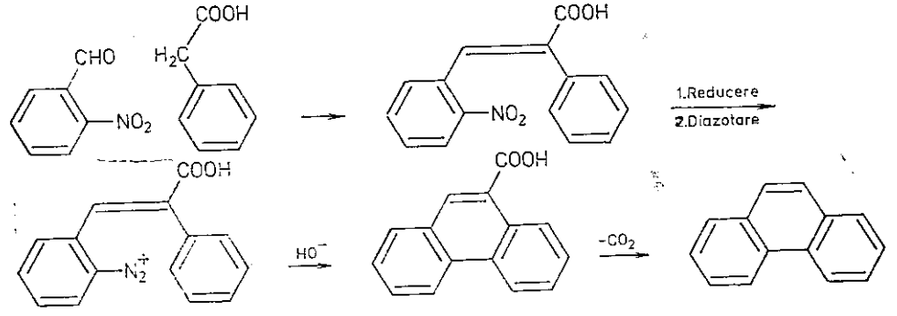


Într-o variantă a acestei reacţii se descompune, în hidrocarbura aromatică, folosită drept solvent, un diazoderivat neionic mai solubil în faza organică. Se obţin rezultate bune la descompunerea nitrozoacetanilidelor, respectiv a acetaţilor de diazoniu izomeri ai acestora.



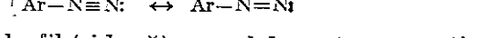
O aplicaţie a reacţiei de arilare intramoleculară constituie o metodă des utilizată pentru sinteze de compuşi aromatici policiclici.

Pentru sinteze de derivaţi ai fenantrenului se porneşte de la *orto*-nitrobenzaldehidă substituită în poziţiile dorite şi se condensează cu acid fenilacetic, de asemenea potrivit substituit. Pentru sinteza fenantrenului (Pschorr, 1896) se urmează succesiunea de reacţii:



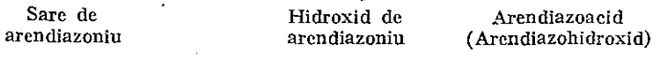
22.8.3.2 Reacţii ale sărurilor de diazoniu în care se conservă grupa N=N

Grupa diazo are caracter electrofil slab datorită posibilităţii atomului de azot central de a primi o pereche de electroni; atomul de azot marginal, rămas deficitar în electroni capătă afinitate pentru nucleofili.



Apa este un nucleofil (şi bază) prea slab pentru a reacţiona cu acest atom de azot. De asemenea alcoolii şi eterii sînt inerţi. Reacţia are loc cu ioni cu nucleofilicitate mai mare (HO^-, NC^-, HSO_3^-, N_3^-), cu molecule bazice (RNH_2, R_2NH) sau inele aromatice îmbogăţite în electroni prin existenţa la nucleu a unor substituenţi donori de electroni (ioni fenoxid, amine aromatice; v. § 19.2 şi 22.2).

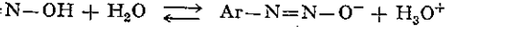
A. Reacţia sărurilor de diazoniu cu baze



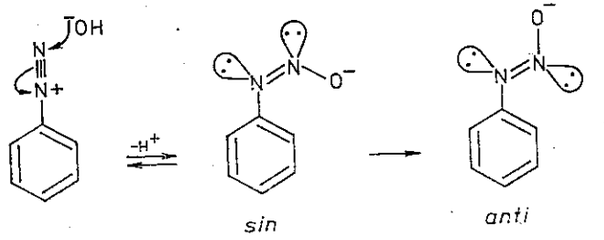
Sare de arendiazoniu — Hidroxid de arendiazoniu — Arendiazoacid (Arendiazohidroxid)

Prin tratarea sărurilor de diazoniu, la rece, cu hidroxid de argint, precipită halogenura de argint, iar în soluţie se formează hidroxidul de diazoniu (A. Hantzsch, 1912). Hidroxidul de diazoniu este o bază tare, complet disociată în ioni, care nu se poate izola în stare pură. În soluţie apoasă, rece, se izomerizează, la echilibru, cu diazoacidul instabil şi el şi care se descompune, cu eliminare de apă, formînd un diazooxid (anhidridă) cu formula probabilă $(Ar-N=N)_2O$. Prin reacidularea soluţiei de hidroxid de diazoniu se reface sarea de diazoniu. Evident operaţia trebuie făcută înainte de descompunerea diazoacidului în diazooxid.

Arendiazoacizii sînt acizi tari; în soluţie apoasă, există echilibrul:



Prin alcalinizarea soluţiei unei sări de diazoniu cu hidroxid de sodiu se formează sărurile de sodiu ale diazoacizilor (diazotaţi). La rece se formează *sin*-diazotaţi. La încălzire *sin*-diazotaţii trec în *anti*-diazotaţi (sau izodiazotaţi). Aceştia se formează şi direct din sărurile de diazoniu la tratarea lor cu hidroxid, la cald (50–60°).

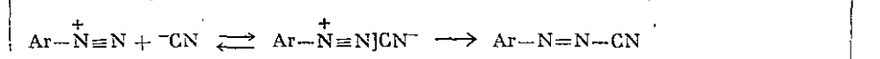


sin *anti*

Atît *sin* cît şi *anti*-diazotaţii trec la tratare cu acid mineral în săruri de diazoniu.

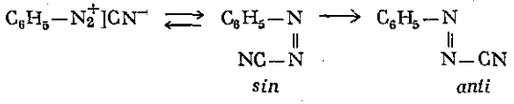
sin-Diazotaţii se află în echilibru cu ionul de diazoniu de aceea ei dau reacţiile acestora, de ex. dau reacţia de cuplare cu fenoli (v. mai departe). *anti*-Diazotaţii, izomeri *trans*, mai stabili, sînt izolabili şi conservabili în stare solidă. Ei se transformă în săruri de diazoniu numai la tratare cu acid mineral. Deoarece reacţia de cuplare cu fenoli este o reacţie a ionului de diazoniu, *anti*-diazotaţii nu cuplează.

B. Reacţia sărurilor de diazoniu cu ionul cian. Diazonitrili

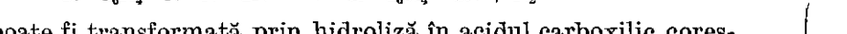


Cianurile alcaline (NaCN, KCN) dau cu sărurile de diazoniu, la rece, cianuri de diazoniu care, la scurtă vreme după preparare se transformă în *sin*-diazonitrili (cu grupa CN legată covalent de azot). Ca şi *sin* diazotaţii, *sin*-diazonitrilul este în echilibru cu cianura de diazoniu, de aceea dă reacţie de cuplare. *sin*-Diazonitrilul trece apoi în *anti*-diazonitril, forma stabilă, care nu cuplează.

Izomerul *anti* poate fi transformat în izomer *sin* în prezenţă de lumină ultravioletă, care furnizează energia necesară trecerii izomerului stabil în cel nestabil. Transformarea poate fi urmărită prin reacţia de cuplare sau prin prezenţa ionului cian în soluţie, forma *sin* fiind în echilibru cu ionul de diazoniu.



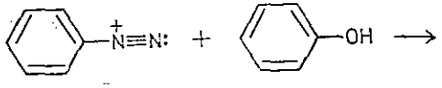
Cei doi compuşi sînt izolabili în cazul *p*-clorfenildiazonitrilului (obţinut din ionul de diazoniu format prin diazotarea *p*-cloranilinei). Forma *sin* trece în *p*-clorbenzonitril la tratare cu pulbere de cupru.

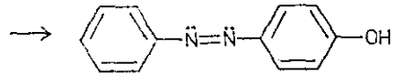


Forma *anti* poate fi transformată prin hidroliză în acidul carboxilic corespunzător.

C. Reacţia de cuplare

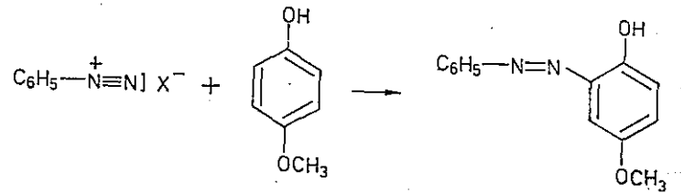
a. Reacţia sărurilor de diazoniu cu fenoli





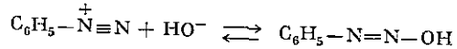
Prin tratarea soluţiei apoase a unei sări de diazoniu, la rece (0°—5°), cu soluţia apoasă a unui fenoxid (fenol dizolvat în hidroxid de sodiu) se formează un azoderivat. Această reacţie stă la baza sintezei de coloranţi azoici şi este cunoscută sub numele de *reacţia de cuplare*.

Din clorură de benzendiazoniu şi fenol se obţine *p*-hidroxiazobenzen. Fenolul cuplează numai în poziţia *para*. Tendinţa de cuplare este atît de mare încît dacă această poziţie este ocupată cu grupa COOH sau SO_3H, acestea sînt eliminate. α-Naftolul cuplează în poziţia 4 (*para*); β-naftolul cuplează în poziţia 1 (*orto*). Are loc cuplare în poziţia *orto* la fenoli substituiţi în poziţia *para* cu grupa CH_3O.



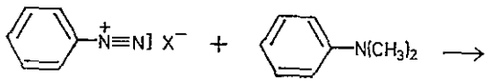
Reacţia de cuplare a sărurilor de diazoniu cu fenoli este o reacţie de substituţie electrofilă aromatică. Reactantul electrofil este ionul de diazoniu. Acesta este un electrofil slab, de aceea el reacţionează numai cu inelul benzenic îmbogăţit în electroni (în urma conjugării mai avansate) din ionul de fenoxid.

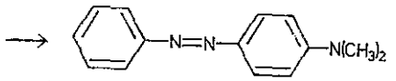
La o alcalinitate mai mare a mediului decît *pH* 8, reacţia concurentă, captarea ionului de diazoniu de către ionul hidroxil, devine importantă. De aceea viteza reacţiei de cuplare cu fenolul scade datorită echilibrului



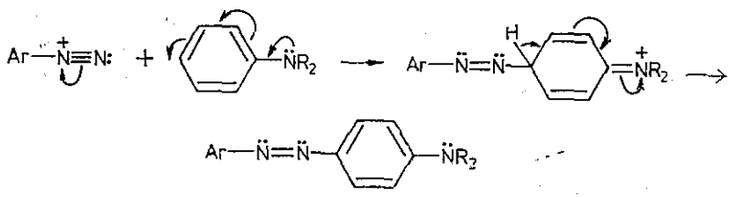
care micşorează concentraţia de ion de diazoniu.

b. Reacţia sărurilor de diazoniu cu amine terţiare aromatice

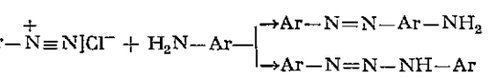




Sărurile de diazoniu reacţionează cu amine terţiare aromatice, în mediu neutru sau de acid acetic, formînd aminoazo-derivaţi. Aminele reacţionează sub formă de amine libere în care se manifestă efectul de conjugare, donor de electroni al grupei amino asupra nucleului aromatic; ele cuplează în poziţia *para*.



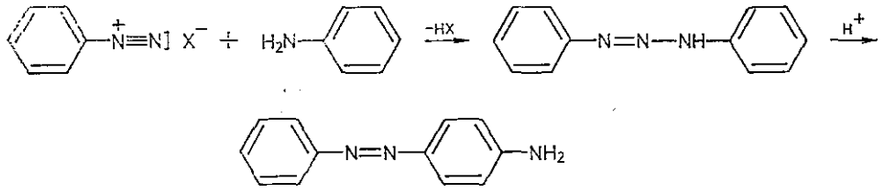
c. Reacţia sărurilor de diazoniu cu amine primare aromatice



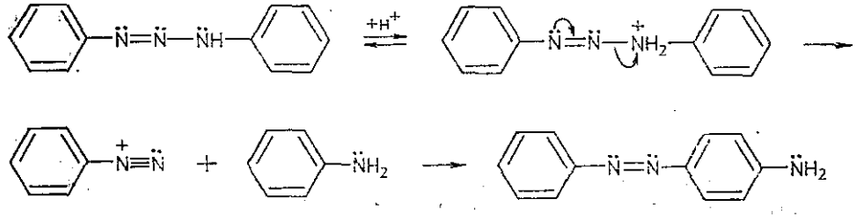
Aminele primare aromatice pot reacţiona cu ionul de diazoniu la azot formînd diazoaminoderivaţi sau la nucleu cu formare de *para*-aminoazoderivaţi.

Condensarea ionului de benzendiazoniu (electrofil) cu atomul de azot al anilinei (nucleofil) are loc în mediu de acid acetic; aceasta se realizează preparativ prin adăugare de acetat de sodiu în soluţia acidă a anilinei, diazotate pe jumătate.

Diazoaminobenzenul format este o substanţă galbenă, cristalizată, insolubilă în apă. În prezenţă de acizi minerali, diazoaminobenzenul suferă o transpoziţie moleculară, trecînd în *para*-aminoazobenzen.



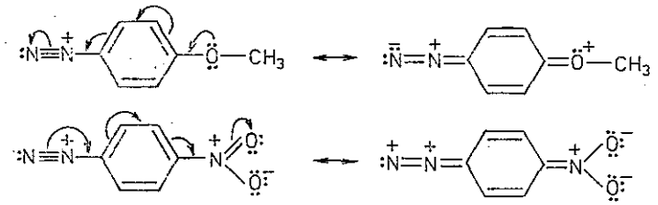
Transpoziţia diazoaminobenzenului în *p*-aminoazobenzen este o *transpoziţie intermoleculară*. Reacţia are loc în două etape: descompunerea diazoaminoderivatului protonat în anilină şi ion de diazoniu şi reacţia normală de cuplare a acestui ion cu inelul aromatic al anilinei.



Dovezi în favoarea acestui mecanism au fost aduse prin tratarea diazoaminobenzenului în cataliză acidă, cu exces dintr-o altă amină, de ex. dimetilanilină (mai bazică decît anilina). Produsul de cuplare, în acest caz, s-a dovedit a fi *para*-dimetilaminoazobenzenul.

Prin tratarea sării de benzendiazoniu cu anilină, într-un mediu mai acid decît acidul acetic, de ex. acid formic, în care diazoaminobenzenul este disociat în anilină şi sare de diazoniu, se obţine direct *para*-aminoazobenzen adică produs normal de cuplare.

Substituenţii prezenţi în nucleul aromatic al ionului de diazoniu pot mări, respectiv micşora, caracterul electrofil al grupei diazo. Substituenţii atrăgători de electroni măresc, prin efectul de conjugare, caracterul electrofil; substituenţii donori de electroni micşorează acest caracter.

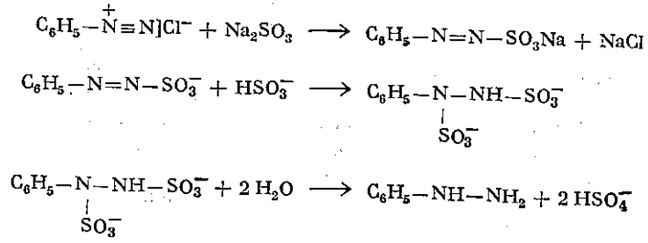


Ionul de *p*-nitrobenzendiazoniu este de 1300 de ori mai reactiv decît ionul de benzendiazoniu, iar ionul de *p*-metoxibenzendiazoniu este de 100 de ori mai puţin reactiv.

D. Reducerea sărurilor de diazoniu. Sinteze de arilhidrazine

Prin reducerea sărurilor de diazoniu cu bisulfit de sodiu se obţine un acid sulfonic al arilhidrazinei care, la hidroliză, trece în arilhidrazina respectivă (E. Fischer, 1878).

Fenilhidrazina se obţine din clorură de benzendiazoniu prin tratare cu sulfit de sodiu şi bioxid de sulf prin următoarea succesiune de reacţii (R. Huisgen, 1961).



Întrebări

● 22.1. Scrieţi formulele următoarelor amine:
a. izopropilamină, b. diizopropilamină, c. metiletilamină, d. metilbenzilamină, e. fenilalilmetilamină, f. benzilmetiletilamină, g. difenil-*p*-tolilamină, h. trifenilamină, i. *p*-toluidină, j. bis-(*p*-dimetilaminofenil)-amină, k. 2-(dimetilamino)-butan, l. dietilaminoetan, m. 1-dimetilamino-2-aminopropan, n. 1-(metilamino)-3-metilhexan.

● 22.2. Arătaţi care din aminele de la întrebarea 22.1 dau săruri cu acid clorhidric diluat. Scrieţi formulele sărurilor de amoniu corespunzătoare. Explicaţi diferenţele de bazicitate.

● 22.3. Care din aminele de la întrebarea 22.1 sînt chirale? Se pot scinda în enantiomeri? Justificaţi răspunsul.

● 22.4. Scrieţi structurile sărurilor cuaternare de amoniu formate din aminele de la întrebarea 22.1 prin reacţie cu iodura de n-butil. Care din bazele cuaternare corespunzătoare sînt scindabile în enantiomeri?

● 22.5. Sărurile cuaternare de amoniu se racemizează uşor în dizolvanţi nepolari ($CHCl_3$) şi mai greu în apă. Scrieţi mecanismul racemizării şi explicaţi efectul dizolvantului.

● 22.6. Care din următoarele amine este mai bazică:
a. $C_2H_5NH_2$, b. $(C_2H_5)_2NH$, c. $(C_2H_5)_3N$, d. $F_3C-CH_2NH_2$, e. $FCH_2CH_2NH_2$.

Care din acizii conjugaţi ai acestor baze vor fi mai tari?

● 22.7. Care este *pH*-ul unei soluţii apoase de metilamină în care concentraţia metilaminei este riguros egală cu a cationului său conjugat?

● 22.8. Scrieţi ecuaţia reacţiei de protoliză a metilaminei în metanol, în absenţa apei. Ştiind că autoprotoliza metanolului are $K_{to} = 1{,}2 \cdot 10^{-17}$, iar K_a a metilaminei este egală cu $1{,}0 \cdot 10^{-5}$, arătaţi care este valoarea K_b a metilaminei în metanol.

● 22.9. De ce sînt aminele aromatice mai puţin bazice decît cele alifatice?

a. Scrieţi structurile limită ale anilinei şi ale ionului de aniliniu.

b. Arătaţi cum este influenţată bazicitatea grupei NH_2 de către grupele CH_3, CF_3 şi NO_2 din poziţiile *orto*, *meta* şi *para*.

c. Care este structura acidului sulfanilic (*para*-aminobenzensulfonic)? dar a acidului antranilic (*orto*-aminobenzoic)?

● 22.10. Atomul de hidrogen aminic are caracter slab acid ($pK_a \sim 40$).

a. Arătaţi cum se poate obţine diizopropilamin-litiu.

b. Scrieţi reacţia cu iodura de metilmagneziu.

c. Arătaţi ce concluzii se pot trage din reacţia iodurii de metilmagneziu cu următorii compuşi:

a. $C_2H_5NH_2$, b. $(CH_3)_2NH$, c. $(CH_3)_3N$, d. $H_2N-CH_2CH_2OH$, e. $H_2N-C_6H_4-CH_2OH$,

f. $(CH_3)_2N-C_6H_4-OH$, g. $C_6H_5-SO_2-NHCH_3$, h. $C_6H_5-NH-COCH_3$.

● 22.11. Propuneţi metode de sinteză pentru următoarele amine, pornind de la materiile prime indicate în paranteze:

a. anilina (benzen), b. *orto*-, *meta*- şi *para*-fenilendiamine (benzen), c. α- şi β-naftilamine (naftalină), d. *meta*-bromanilină (nitrobenzen), e. 9-aminoantracen (antracen), f. 1-aminoantracen şi 2-aminoantracen (antracen), g. 2-aminofluoren (fluoren), h. acid *para*-aminobenzoic (toluen), i. *meta*-nitroanilină (benzen), j. *orto*-nitroanilină (beznen), k. *meta*-aminofenol (benzen), l. 1,3,5-triaminobenzen (benzen), m. 2,6-dinitroanilină (benzen), n. 2,6-diclor-4-nitroanilină (benzen).

● 22.12. Propuneţi metode industriale pentru sinteza următoarelor amine:

a. metilamină, b. dimetilamină, c. trimetilamină, d. etilamină, e. dietilamină, f. trietilamină, g. dimetilanilină, h. dietilanilină, i. *orto*- şi *para*-fenilendiamină.

● 22.13. Arătaţi metodele generale de sinteză de amine primare din următoarele materii prime:
a. compuşi carbonilici, b. amide, c. nitrili.

● 22.14. Arătaţi metode generale pentru obţinere de amine secundare. Luaţi ca exemplu sinteza metiletilaminei şi a difenilaminei.

● 22.15. Cum se poate separa toluidina dintr-un amestec conţinînd acid benzoic şi alcool benzilic

● 22.16. Scrieţi reacţiile anhidridei ftalice cu ciclohexilamina.

● 22.17. Propuneţi o cale pentru obţinerea N-butilanilinei (fenilbutilaminei) avînd la dispoziţie următorii reactivi: anilină, acid acetic, clorură de n-butil şi reactivii anorganici necesari.

● 22.18. Scrieţi reacţiile anilinei cu următorii compuşi:

a. acid acetic, b. anhidridă acetică, c. clorură de benzoil, d. benzensulfoclorură, e. anhidridă ftalică la 100° şi la 200°.

Arătaţi condiţiile de reacţie pentru fiecare caz.

● 22.19. Arătaţi etapele sintezei 1,6-diaminohexanului pornind de la ciclohexan (intermediari ai sintezei sînt ciclohexanona şi produsul ei de oxidare, acidul adipic; v. § 24.6.2.B.a).

● 22.20. Transformaţi acidul fenilacetic în: a. feniletilamină, b. benzilamină.

● 22.21. Arătaţi etapele sintezei următoarelor amine:
a. ciclopentilamină (din ciclopentanonă), b. N-dimeticiclopentilamină, c. N-metilpirolidină (din acid succinic), d. terţ-butilamină (din terţ-butanol), e. benzilamină (din toluen), f. *para*-anisidină (din anisol), g. feniletilamină (din toluen).

● 22.22. La nitrarea anilinei în acid sulfuric concentrat se obţine *meta*-nitroanilină. Explicaţi.

● 22.23. Propuneţi o cale pentru transformarea stereospecifică a *R*-2-butanolului în *S*-2-butilamină. Justificaţi fiecare etapă a sintezei.

● 22.24. Care va fi produsul major la descompunerea termică a formelor *treo* şi *eritro* ale aminoxidului 2-N-dimetilamino-3-fenilbutanului. Explicaţi mecanismul eliminării.

● 22.25. Cum reacţionează la încălzire următorii compuşi:

a. $CH_3-\underset{\displaystyle +N(CH_3)_3\ HO^-}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH(CH_3)_2$, b. $CH_3-\underset{\displaystyle O\leftarrow N(CH_3)_2}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH(CH_3)_2$,

c. $CH_3-\underset{\displaystyle +N(CH_3)_3\ I^-}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH(CH_3)_2$.

● 22.26. La degradarea Hoffmann a bazei cuaternare de 2-deuterobutil-3-trimetilamoniu se formează *cis*-2-butenă, *trans*-2-butenă şi 1-butenă. Care este produsul major?

a. Arătaţi care din cele două 2-butene conţine deuteriu. Scrieţi conformerii care reacţionează şi explicaţi.

b. Propuneţi metode pentru sinteza bazei cuaternare deuterate pornind de la *cis*- şi de la *trans*-2-butenă.

● 22.27. Ce se obţine la tratarea cu acid azotos a următoarelor amine: a. butilamină, b. dibutilamină, c. tributilamină?

Din care din produşii reacţiilor de mai sus puteţi prepara N,N-dibutilhidrazină? Arătaţi cum.

● 22.28. Ce se obţine la tratarea ciclobutilaminei cu acid azotos? Scrieţi intermediarii şi explicaţi rezultatul.

● 22.29. Ce se obţine la tratarea cu acid azotos a 1-aminometil-1-ciclohexanolului?

● 22.30. Ce produs de reacţie prevedeţi la tratarea neopentilaminei cu acid azotos în soluţie apoasă?

● 22.31. Arătaţi mecanismul formării clorurii de benzendiazoniu din anilină şi acid azotos.

a. Scrieţi structurile limită ale ionului de benzendiazoniu. Explicaţi motivele stabilităţii mărite a ionilor de diazoniu aromatici în raport cu cei alifatici.

b. Daţi exemple din care să rezulte caracterul electrofil al atomului de azot marginal din gruparea diazo.

c. Demonstraţi prin reacţii chimice că între grupa diazo şi inelul aromatic există o conjugare. Precizaţi sensul în care are loc deplasarea de electroni (spre nucleu sau de la nucleu).

● 22.32. Ce reacţii au loc la încălzirea unei soluţii apoase de clorură de benzendiazoniu?

● 22.33. Ce sînt *sin*- şi *anti*-diazotaţii? Prin ce se deosebesc de hidroxizii de diazoniu? Ce echilibre există între ei? Cum se transformă un diazotat în sare de diazoniu? dar un *sin*-diazotat în *anti*-diazotat şi invers? Ce reacţie caracteristică propuneţi pentru a distinge între *sin*- şi *anti*-diazotaţi?

● 22.34. Arătaţi ce se formează la tratarea clorurii de *p*-nitrobenzendiazoniu cu NaOH la 0° şi la 50°. Care din cei doi compuşi va reacţiona cu β-naftol. Explicaţi. În ce condiţii poate reacţiona cu β-naftol şi compusul izomer? Explicaţi reacţiile care au loc.

● 22.35. Arătaţi reacţiile clorurii de *p*-nitrobenzendiazoniu şi de *p*-metoxibenzendiazoniu cu următorii reactivi:
a. AgOH, b. KCN, c. CuCN, d. KI, e. $NaBF_4$ (la rece şi la cald), f. CuBr, g. CuCl, h. H_3PO_2, i. NaOH în benzen, j. NaN_3, k. xantogenat de etil ($C_2H_5O-CSSNa$).

● 22.36. Cum se obţine fenilhidrazină din clorură de benzendiazoniu? Discutaţi mecanismul reacţiei.

● 22.37. Ce se înţelege prin reacţia de cuplare? Demonstraţi că reacţia de cuplare este o reacţie de substituţie electrofilă.

a. Care din cele două săruri de diazoniu de la întrebarea 22.35 va reacţiona cu viteză mai mare la cuplarea cu β-naftol? Explicaţi de ce.

b. Scrieţi mecanismul reacţiei de cuplare a clorurii de benzendiazoniu cu fenol, dimetilanilină şi anilină. Arătaţi *pH*-ul optim pentru fiecare reacţie şi explicaţi necesitatea unui anumit *pH*.

c. Arătaţi condiţiile în care anilina reacţionează la azot şi nu la nucleu. Explicaţi motivele acestei comportări. În ce condiţii se transformă produsul acestei reacţii în *p*-aminoazobenzen. Scrieţi mecanismul transpoziţiei.

● 22.38. Metiloranjul este folosit ca indicator. Cum se sintetizează? Care este structura şi culoarea indicatorului în mediu acid şi care în mediu bazic? Explicaţi virarea culorii.

● 22.39. Propuneţi sinteze pentru următorii compuşi utilizînd reacţiile sărurilor de diazoniu: a. 2,4,6-triclornitrobenzen, b. 3-brom-4-iod-toluen, c. alcool metafenoxibenzilic, d. *para*-nitrotiofenol, e. etilfeniltioeter, f. *para*-azidotoluen, g. acid antranilic (*orto*-aminobenzoic), h. *meta*-iodnitrobenzen, i. 1-fluor-2,4,6-tribrombenzen, j. 1,2-fluorbrombenzen.

23. COMPUŞI ORGANICI AI AZOTULUI II

De la compuşii anorganici oxigenaţi ai azotului pot fi derivaţi compuşi organici cu funcţiuni oxigenate ale azotului. Astfel, de la acidul azotic, prin înlocuirea grupei OH cu un radical organic, rezultă nitro-derivaţi; de la acidul azotos derivă nitrozo-derivaţi. Prin înlocuirea atomilor de hidrogen din hidroxilamină cu radicali organici rezultă derivaţi organici ai hidroxilaminei.

$HO-NO_2$	$HO-NO$	H_2N-OH
Acid azotic	Acid azotos	Hidroxilamină
$R-NO_2$	$R-NO$	$R-NH-OH$
Nitro-derivaţi	Nitrozo-derivaţi	Derivaţi organici ai hidroxilaminei

Se cunosc derivaţi substituiţi ai hidrazinei.

$R-NH-NH_2$ $\quad$ R_2N-NH_2 $\quad$ $R-NH-NH-R$

În afară de aceste tipuri de compuşi, în care R poate fi un radical alchil sau aril, există o serie de compuşi organici cu doi atomi de azot, uniţi între ei prin legături duble, care nu au corespondenţi anorganici.

$Ar-N=N-Ar$	$Ar-\underset{\underset{O}{\downarrow}}{N}=N-Ar$
Azo-derivat	Azoxi-derivat

De asemenea nu au corespondent anorganic diazo-derivaţii alifatici, $R-CH=N=N$.

23.1. NITRO-DERIVAŢI

23.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Nitro-derivaţii alifatici pot fi primari, secundari şi terţiari, în funcţie de natura atomului de carbon de care este legată grupa NO_2; cei aromatici sînt terţiari prin structura lor.

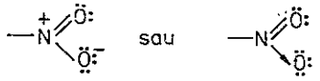
RCH_2-NO_2	R_2CH-NO_2	R_3C-NO_2	$Ar-NO_2$
Primar	Secundar	Terţiar	Terţiar

Numele nitro-derivaţilor se formează prin adăugarea prefixului nitro la numele hidrocarburii.

23.1.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

Atomul de azot poate să grupeze în jurul său opt electroni; el poate forma cu unele elemente din perioada a doua, între care şi oxigenul, legături duble π (p, p).

Teoria electronică formulează grupa nitro cu un atom de oxigen dublu legat de azot şi cu celălalt atom de oxigen legat coordinativ.



Conform acestei formule distanţele între atomul de azot şi cei doi atomi de oxigen ar trebui să fie inegale. Legătura simplă N—O, în compuşii organici, este de 1,37 Å iar legătura dublă N=O de 1,15 Å. În grupa NO_2 distanţele între cei doi atomi de oxigen şi atomul de azot sînt egale, de 1,22 Å, iar unghiul între legături de 130° (valori egale cu ale grupei nitro din acidul azotic). Cei trei atomi ai acestei grupări şi atomul de carbon de care este legată se află în acelaşi plan (fig. 23.1).

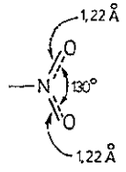
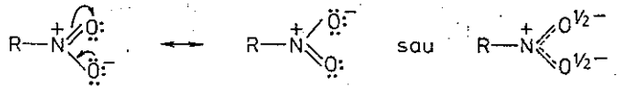


Fig. 23.1. — Structura grupei nitro.

Aceste date, bazate pe măsurători fizice, de ex. difracţia razelor X în cristale sau difracţia electronilor în stare de vapori, arată că în grupa nitro nu există legături duble şi simple ci electronii sînt delocalizaţi între cei trei atomi, cu alte cuvinte există o conjugare izovalentă care face ca legăturile să fie egale şi echivalente între ele.



Grupa NO_2 este polară. Momentul electric al nitrobenzenului este $\mu = 4{,}03$ D, al nitrometanului este de 3,13 D. Direcţia momentului electric rezultat coincide cu direcţia legăturii C—N datorită simetriei grupei nitro, în care sarcina pozitivă întreagă este la azot iar sarcina negativă este egal repartizată între cei doi atomi de oxigen. Dinitrobenzenii izomeri se deosebesc prin momentele lor electrice; izomerii *orto* ($\mu = 6{,}00$ D) şi *meta* ($\mu = 3{,}77$ D) au moment electric diferit de zero, izomerul *para* are $\mu = 0$ datorită compensării efectelor celor două grupe nitro (întocmai ca la clorbenzeni, v. § 17.5).

Aciditatea nitro-alcanilor. Grupa nitro are un efect acidifiant asupra atomului de hidrogen din poziţia α. Nitrometanul are pK_a 10,2, nitroetanul 8,5, iar 2-nitropropanul 7,8.

Aciditatea hidrogenului din poziţia α a nitro-derivaţilor primari şi secundari (cei terţiari nu au atom de hidrogen în această poziţie) se datorează efectului atrăgător de electroni al grupei NO_2 şi capacităţii acestei grupe de a stabiliza prin conjugare carbanionul format prin eliminarea protonului din α.

23.1.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Nitrarea directă a hidrocarburilor aromatice

$$Ar{-}H + HONO_2 \longrightarrow Ar{-}NO_2 + H_2O$$

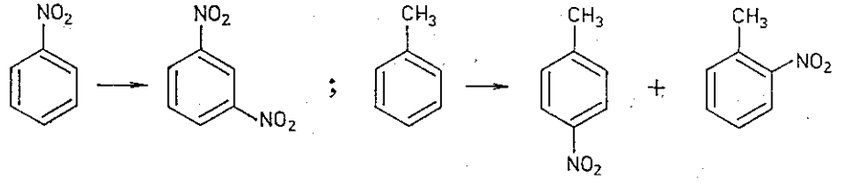
Condiţii: amestec nitrant; reacţie de substituţie electrofilă.

Nitrarea directă a hidrocarburilor aromatice este una din reacţiile cele mai importante ale chimiei compuşilor organici aromatici ai azotului deoarece, după cum s-a văzut în capitolul anterior, nitro-derivaţii constituie materialul de bază pentru sinteze de alţi compuşi aromatici cu azot, iar prin intermediul aminelor şi al sărurilor de diazoniu constituie calea sintetică cea mai accesibilă pentru introducere de diferite grupe funcţionale în inelul aromatic.

Nitrarea benzenului se face prin tratarea hidrocarburii, la 50—60°, cu un amestec de acid azotic şi de acid sulfuric (amestec nitrant).

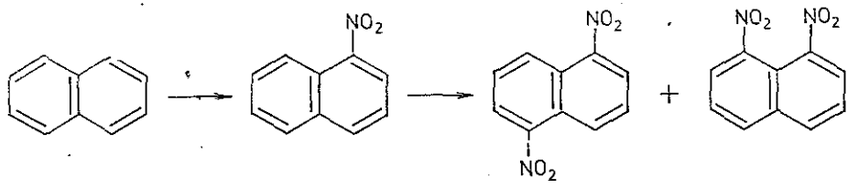
$$C_6H_6 + HONO_2 \longrightarrow C_6H_5{-}NO_2 + H_2O$$

Grupa nitro fiind un substituent care dezactivează nucleul, la nitrarea nitrobenzenului se utilizează acid mai concentrat şi temperatură mai înaltă; se obţine *meta*-dinitrobenzen.



Toluenul se nitrează cu amestec nitrant, mai uşor decît benzenul (grupa CH_3 activează nucleul), în poziţiile *orto* şi *para*; cu exces de amestec nitrant se obţine 2,4-dinitrotoluen şi 2,4,6-trinitrotoluen (acesta este cunoscut sub numele de trotil ca exploziv stabil la manipulare, a cărui explozie trebuie iniţiată de un detonator; amestecat cu azotat de amoniu serveşte ca exploziv de siguranţă în scopuri paşnice).

Naftalina se nitrează numai în poziţia α; cea de-a doua grupă nitro intră în inelul nesubstituit, în poziţiile 5 şi 8.



β-Nitronaftalina se obţine din sarea de diazoniu formată prin diazotarea β-naftilaminei (v. § 22.3.7).

Mecanismul nitrării hidrocarburilor aromatice cu amestec nitrant. a. Agentul electrofil al nitrării este ionul de nitroniu NO_2^+. Acesta se formează în reacţia dintre acidul azotic şi acidul sulfuric.

$$HO-NO_2 + 2\,H_2SO_4 \longrightarrow NO_2^+ + H_3O^+ + 2\,HSO_4^-$$

Acidul azotic funcţionează în prezenţă de acid sulfuric ca bază. Ionul de nitracidiu, format prin protonarea acidului azotic, disociază în ionul de nitroniu şi apă, care cu acidul sulfuric formează ionul de hidroniu.

$$HO-NO_2 + H_2SO_4 \rightleftharpoons H_2\overset{+}{O}-NO_2 + HSO_4^-$$

$$H_2\overset{+}{O}-NO_2 \longrightarrow NO_2^+ + H_2O$$

$$H_2O + H_2SO_4 \longrightarrow H_3O^+ + HSO_4^-$$

Intervenţia ionului de nitroniu, ca agent electrofil, în reacţia de nitrare a hidrocarburilor aromatice este sprijinită de mai multe date experimentale. De exemplu, prin crioscopie în acid sulfuric a soluţiilor de acid azotic a fost pusă în evidenţă prezenţa a patru ioni (factor van't Hoff $i = 3{,}82$), în acord cu ecuaţia globală de mai sus.

Ioni de nitroniu stabili există în unele săruri, ca de ex. fluoboratul de nitroniu, cristalizat, obţinut în reacţia dintre clorură de nitril şi fluoborat de argint.

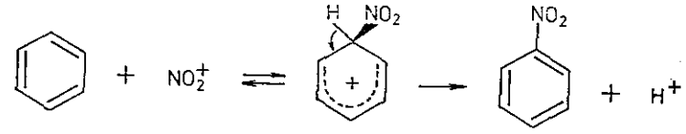
$$NO_2Cl + AgBF_4 \rightarrow NO_2^+\ BF_4^- + AgCl$$

Fluoboratul de nitroniu este un agent de nitrare foarte activ.

Din datele spectrale (IR, Raman şi difracţia razelor X) s-a stabilit că ionul de nitroniu prezintă analogie cu molecula liniară de bioxid de carbon, cu care este izoelectronic ($:\ddot{O}=\overset{+}{N}=\ddot{O}:$).

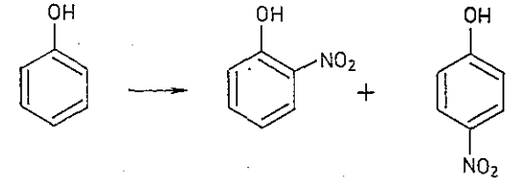
Intervenţia ionului de nitroniu ca agent electrofil este confirmată şi de date de măsurători cinetice ale reacţiilor de nitrare aromatică, în cele mai variate condiţii. Este dovedit că viteza reacţiei de nitrare creşte cu mărirea concentraţiei de ioni de nitroniu prezenţi în amestec.

b. Intermediarul în reacţia de substituţie electrofilă a benzenului cu grupa nitro este ionul de nitrobenzenoniu.



Etapa lentă, determinantă de viteză, a reacţiei de nitrare este formarea intermediarului; eliminarea protonului este etapa rapidă şi de aceea reacţia de nitrare aromatică nu prezintă efect izotopic cinetic (v. şi mecanismul substituţiei electrofile aromatice, § 11.6.A).

c. Nitrarea fenolului (mai reactiv decît benzenul) nu necesită amestec nitrant. Ea are loc cu acid azotic diluat şi duce la produşi de substituţie în poziţiile *orto* şi *para*.



Spre deosebire de nitrarea hidrocarburilor, nitrarea fenolilor cu acid azotic diluat decurge printr-o nitrozare prealabilă urmată de oxidarea nitrozofenolului format, pe socoteala acidului azotic, care trece în acid azotos şi astfel se continuă ciclul.

$$HO-C_6H_5 + HO-NO \longrightarrow HO-C_6H_4-NO + H_2O$$

$$HO-C_6H_4-NO + HO-NO_2 \longrightarrow HO-C_6H_4-NO_2 + HO-NO$$

B. Nitrarea directă a hidrocarburilor saturate

$$R-H + HONO_2 \longrightarrow R-NO_2$$

Condiţii: HNO_3 diluat (15—50%); temp. aprox. 100°; vas închis; HNO_3 conc., fază de vapori, temp. circa 400°

Hidrocarburile saturate pot fi nitrate direct în condiţii de reacţii homolitice. Agentul de nitrare este hipoazotida, $NO_2^{\cdot}$, provenită din acidul azotic. Reacţia este sensibilă la promotori (O_2, Cl_2, Br_2) care iniţiază reacţia de formare de radicali liberi $R^{\cdot}$. Mecanismul nu este înlănţuit (A. I. Titov, 1946). Etapele pot fi astfel formulate:

$$R-H + {}^{\cdot}NO_2 \longrightarrow R^{\cdot} + HNO_2$$

$$R^{\cdot} + {}^{\cdot}NO_2 \longrightarrow R-NO_2\ (+\ R-ONO)$$

Nitrarea hidrocarburilor saturate nu duce, în general, la produşi de reacţie unitari. Ea este însoţită de ruperi homolitice ale catenei care duc la produşi secundari de nitrare, inferiori.

În arilalcani nitrarea homolitică, cu acid azotic diluat, la temperatură ridicată, duce la produs de substituţie în catena laterală.

$$C_6H_5-CH_3 + HNO_3 \longrightarrow C_6H_5-CH_2-NO_2 + H_2O$$

Din toluen se obţine astfel fenilnitrometan (o altă metodă de sinteză, v. răspunsul la întrebarea 23.3).

C. Sinteze de nitro-derivaţi alifatici din compuşi halogenaţi

$$R-X + AgNO_2 \longrightarrow R-NO_2 + R-ONO$$

$$R-X + NaNO_2 \xrightarrow{DMFA} R-NO_2 + R-ONO$$

Nitro-derivaţii alifatici în care radicalul alchil este primar sau secundar se obţin preparativ din compuşi halogenaţi prin tratare cu nitrit de argint; alături se formează esteri ai acidului azotos, izomeri ai nitro-derivaţilor (V. Meyer, 1876). Nitrilul de sodiu poate fi utilizat în reacţia de substituţie a compuşilor halogenaţi alifatici (primari şi secundari) numai în prezenţa unui dizolvant aprotic dipolar (v. §17.7.1.A.b) cum este dimetilformamida sau dimetilsulfoxidul (N. Kornblum, 1956).

Substituţia halogenului cu ionul nitrit dă rezultate numai la compuşii halogenaţi primari, la care reacţia decurge prin mecanism SN2. Halogenurile de alchil terţiar, în aceste condiţii, suferă eliminare, prin reacţii cu mecanism E1 (v. § 17.7.2).

Nitrometanul, primul termen al seriei nitro-derivaţilor alifatici, se obţine, la scară de laborator, din acid monocloracetic şi nitrit de sodiu; acidul nitroacetic format în reacţie se decarboxilează, pe măsură ce se formează (v. § 26.6.1.B.a).

$$Cl-CH_2-COONa + NaNO_2 \longrightarrow O_2N-CH_2-COONa + NaCl$$

$$O_2N-CH_2-COOH \longrightarrow CH_3-NO_2 + CO_2$$

Nitro-alchenele se pot obţine prin reacţia de condensare a compuşilor carbonilici cu nitro-alcani (v. § 24.6.1.C.f) urmată de eliminarea apei din nitro-alcoolii obţinuţi.

$$C_6H_5-CH=O + CH_3-NO_2 \longrightarrow \underset{\displaystyle OH}{C_6H_5-CH-CH_2-NO_2} \longrightarrow \underset{\text{Nitrostiren}}{C_6H_5-CH=CH-NO_2}$$

Izobutena dă cu acid azotic fumans nitroizobutenă.

$$(CH_3)_2C=CH_2 \longrightarrow (CH_3)_2C=CH-NO_2$$

23.1.4. PROPRIETĂŢI FIZICE

Nitro-derivaţii sînt substanţe lichide, cu puncte de fierbere ridicat sau substanţe solide, cristalizate.

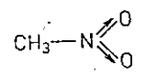
Nitro-derivaţii sînt insolubili în apă; ei sînt uşor solubili în alcool, eter, benzen. Nitrobenzenul are miros de migdale amare. Nitro-derivaţii sînt toxici. La încălzire la temperatură mai înaltă, mai ales polinitro-derivaţii se descompun violent, exploziv.

Tabela 23.1

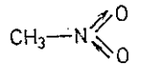
Constante fizice ale unor nitro-derivaţi

Nitro-derivat	p.f., °C	Nitro-derivat	p.f., °C	p.t., °C
Nitrometan	101	*o*-Nitrotoluen	222	
Nitroetan	114	*m*-Nitrotoluen		89
Nitrobenzen	216	*p*-Nitrotoluen		52

În spectrul IR, nitro-derivaţii dau absorbţii intense datorite vibraţiilor de alungire simetrice (1 320 cm^{-1}) şi antisimetrice (1 515—1 570 cm^{-1}) ale legăturilor N—O.



simetric
ν 1 380 cm^{-1}



antisimetric
1 570 cm^{-1}

În spectrul RMN este caracteristică dezecranarea protonului α învecinat cu carbonul care poartă grupa NO_2. În CH_3-NO_2 semnalul acestor protoni apare la δ 4,3 ppm.

23.1.5. REACŢII ALE NITRO-DERIVAŢILOR

A. Reducerea la amine primare

$$R-NO_2 \longrightarrow R-NH_2$$

Condiţii: metale (Fe, Zn) şi acizi; H_2/catalizator; v. şi § 22.3.C.

Reacţia cea mai caracteristică a grupei nitro este reducerea ei la grupa amino. Reducerea cu metale şi acizi şi reducerea catalitică sînt metodele cele mai des practicate pentru a obţine amine primare (v. § 22.3.C)

$$CH_3-NO_2 \longrightarrow CH_3-NH_2$$

$$C_6H_5-NO_2 \longrightarrow C_6H_5-NH_2$$

Reducerea cu metale şi acizi duce exclusiv la amine primare. Din nitrobenzen, prin reducere cu fer şi acid clorhidric (metoda Béchamp, 1854) se obţine anilina. Această metodă a constituit, mulţi ani, cea mai importantă metodă de fabricare a anilinei. Ea a fost înlocuită, abea în ultimii ani, de metoda reducerii catalitice.

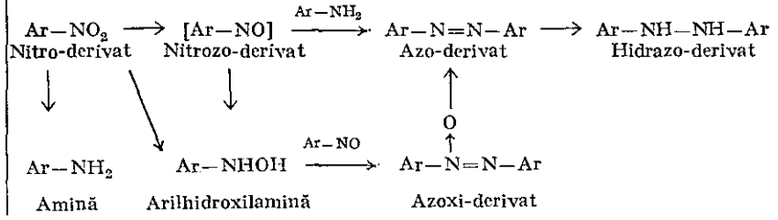
Ecuaţia stoechiometrică a reducerii nitrobenzenului cu fer şi acid clorhidric ar fi:

$$C_6H_5NO_2 + 2\,Fe + 6\,HCl \longrightarrow C_6H_5NH_2 + 2\,FeCl_3 + 2\,H_2O$$

În realitate, reacţia de reducere are loc în prezenţă de cantităţi catalitice de HCl (1/40 din cantitatea corespunzătoare ecuaţiei stoechiometrice). În această reacţie ferul este donorul de electroni iar donorul de protoni este apa. Reacţia poate fi formulată prin ecuaţia:

$$4\,C_6H_5NO_2 + 9\,Fe + 4\,H_2O \longrightarrow 4\,C_6H_5NH_2 + 3\,Fe_3O_4$$

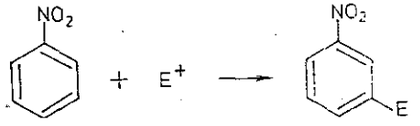
B. Reducerea nitro-derivaţilor aromatici ducînd la alţi compuşi cu azot



Reducerea nitro-derivaţilor aromatici cu metale (Fe, Zn) în *mediu neutru* duce la derivaţi ai hidroxilaminei. Etapa de oxidare intermediară de nitrozo-derivat nu poate fi izolată în nici una din condiţiile de reducere. Reducerile efectuate cu metale în *mediu alcalin* duc la produşi de condensare cu doi atomi de azot uniţi între ei (azo-derivaţi, azoxi-derivaţi şi hidrazo-derivaţi). Toţi aceşti compuşi prezintă importanţă practică mare şi de aceea ei vor fi trataţi separat, în capitolele următoare.

C. Reacţii ale inelului aromatic

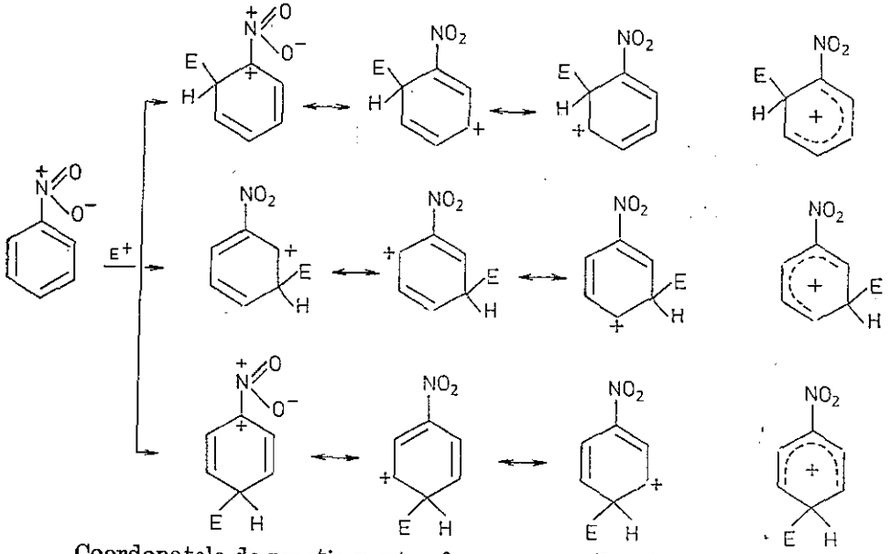
a. Substituţia electrofilă



În reacţiile de substituţie electrofilă ale nitrobenzenului grupa nitro orientează noul substituent în poziţia *meta*. Reacţia are loc cu viteză mai mică decît reacţiile echivalente ale benzenului, de aceea se consideră că grupa nitro dezactivează nucleul benzenic.

După cum se ştie, orientarea substituţiei în inelul benzenic este determinată de natura substituentului preexistent în inel. Acesta influenţează formarea şi stabilitatea ionului de benzenoniu intermediar, prin efecte electronice.

Grupa nitro este polară, cu sarcină pozitivă la azot. Structurile limită ale ionilor de nitrobenzenoniu care au sarcini pozitive la carbonul de care este legată grupa nitro (intermediarii substituţiei în *orto* şi *para*) vor fi destabilizate. În intermediarul substituţiei din poziţia *meta*, structurile limită nu au sarcini pozitive învecinate. Această stare electronică este deci favorizată faţă de cele din intermediarii substituţiei în *orto-para*. (Reamintim că sarcinile nu trebuie considerate concentrate la atomii respectivi, intermediarii fiind stabilizaţi prin conjugare; se utilizează aceste formule pentru a reda fenomenul mai clar).



Coordonatele de reacţie pentru formarea ionilor de nitrobenzenoniu, în cele trei poziţii, *orto*, *meta* şi *para*, comparate cu ionul de benzenoniu, sînt redate în fig. 23.2.

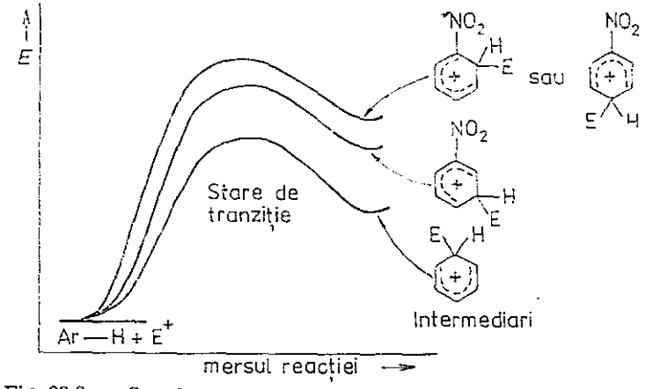
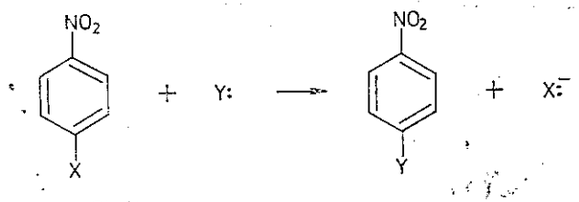


Fig. 23.2. — Coordonatele reacţiei de formare a ionilor de *o*, *p* şi *m*-nitrobenzenoniu şi (pentru comparaţie) benzenoniu.

Din diagramele de mai sus rezultă că energiile de activare pentru formarea ionilor de nitrobenzenoniu sînt, în toate poziţiile, mai mari decît la benzen; există deci o dezactivare generală. Între cele trei poziţii, poziţia *meta* este mai puţin nereactivă decît celelalte două (nicidecum mai reactivă). Astfel se explică de ce are loc substituţia mai greu în general şi preferenţial în poziţia *meta*.

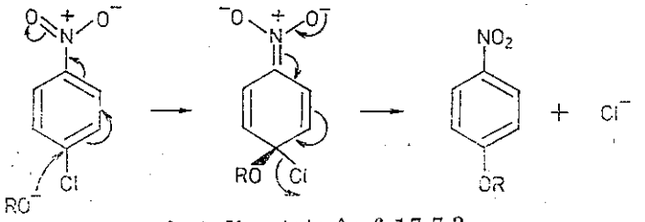
b. Substituţia nucleofilă



X = Cl, Br

Y = HO, RO, NH_2 ; Y: = HO^-, RO^-, NH_3

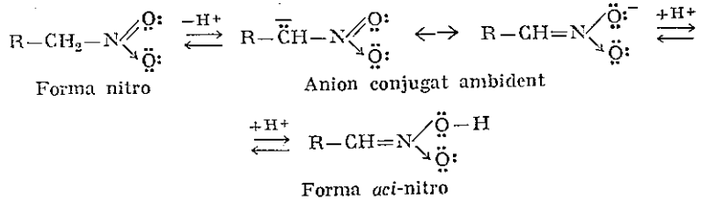
Grupa nitro, prin conjugarea cu electronii π ai inelului aromatic pozitivează poziţiile *orto* şi *para* (efectul nu influenţează poziţia *meta*). Datorită acestei structuri electronice, poziţiile *orto* şi mai ales *para* au afinitate pentru reactanţi nucleofili, de ex. HO^-, RO^- sau NH_3, RNH_2, fiind capabile să dea reacţii de substituţie nucleofilă în care se deplasează un atom de halogen (uşor deplasabil sub forma de ion de halogenură, X^-).



Alte aspecte au fost discutate în § 17.7.3.

D. Reacţii specifice nitro-derivaţilor primari şi secundari

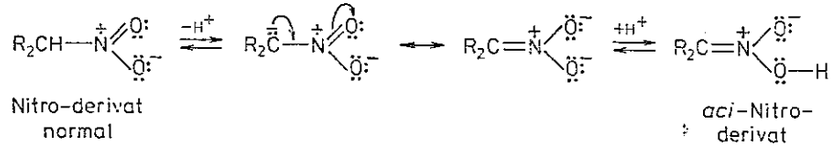
a. Tautomeria între forme nitro $\rightleftharpoons$ *aci*-nitro



Forma nitro — Anion conjugat ambident — Forma *aci*-nitro

Nitro-derivaţii primari şi secundari pot exista în două forme tautomere izolabile: forma nitro (normală) şi forma *aci*-nitro (acid nitronic). La echilibru, forma *aci* se află în proporţie foarte mică, nedecelabilă prin metode obişnuite.

Interconversia celor două forme tautomere are loc prin intermediul anionului conjugat, ambident, format prin eliminarea protonului acid din poziţia α din forma nitro (pseudoacid) sau a protonului acid, legat de oxigen, din forma *aci*.

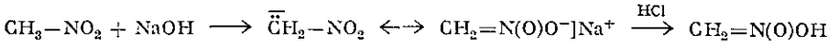


Nitro-derivat normal — *aci*-Nitro-derivat

Reprotonarea anionului are loc la oxigen, mai electronegativ decît atomul de carbon; se formează *aci*-nitro-derivat. Acesta trece apoi (prin intermediul aceluiaşi anion) în forma termodinamic mai stabilă, forma nitro.

b. *Obţinerea şi unele reacţii ale aci-nitro-derivaţilor*. Nitro-derivaţii primari şi secundari sînt acizi slabi (pK_a 8—10). Forma stabilă fiind forma nitro, pentru a realiza transferul protonului α la o bază, sînt necesare baze tari (NaOH, C_2H_5ONa). Reacţia de neutralizare este lentă, deoarece desprinderea protonului are loc de la un atom de carbon (pseudoacid).

Prin tratarea nitrometanului cu hidroxid concentrat sau cu etoxid de sodiu se obţine combinaţia sodată a nitrometanului, sub forma unei sări stabile, complet disociate, uşor solubile în apă.



Prin acidulare se obţine *aci*-nitro-derivatul care, în timp, trece în nitro-derivatul normal, fără a putea fi izolat ca atare.

aci-Nitro-derivaţii au putut fi izolaţi în stare pură în cazul altor nitro-derivaţi. Astfel, prin tratarea fenilnitrometanului cu etoxid de sodiu se obţine combinaţia sodată care la acidulare dă *aci*-fenilnitrometanul, cristalizat cu p.t. 84°. La şedere sau la încălzire forma aci se transformă în forma nitro, lichidă.

aci-Nitro-derivaţii sînt acizi tari, de tăria acizilor carboxilici. Ei se dizolvă în soluţii apoase de carbonaţi alcalini, formînd săruri ale anionului conjugat.

aci-Nitro-derivaţii dau colorаţii roşii cu clorura ferică, ca şi fenolii. Colorаţia dispare la încălzirea soluţiei, pe măsură ce *aci*-nitro-derivatul se izomerizează în nitro-derivat (forma normală).

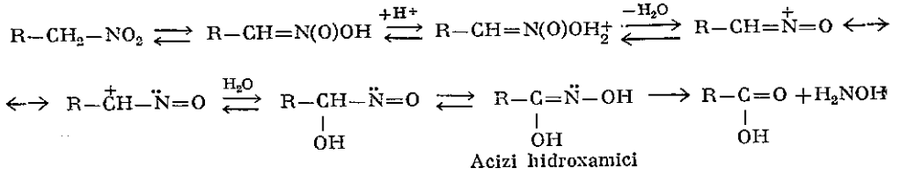
aci-Nitro-derivaţii dau unele reacţii caracteristice între care merită menţiune transformarea în compuşi carbonilici (la tratarea sărurilor cu acid mineral, în exces, la rece) (M. Konovalov, 1893; J.U. Nef, 1894).

$$2\,R{-}CH{=}N(O)OH \longrightarrow 2\,R{-}CH{=}O + N_2O + H_2O$$

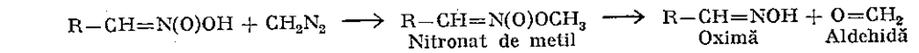
$$2\,R_2C{=}N(O)OH \longrightarrow 2\,R_2C{=}O + N_2O + H_2O$$

Prin tratarea nitro-derivaţilor cu acid sulfuric concentrat (85%) se formează acizi hidroxamici. Prin hidroliza acestora, la cald, se obţin

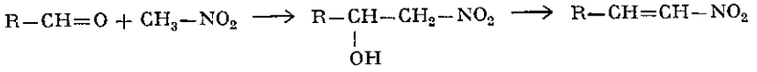
acizi carboxilici şi hidroxilamină. Se realizează astfel transformarea unui nitro-derivat primar într-un acid carboxilic.



aci-Nitro-derivaţii reacţionează cu diazometanul dînd esteri ai formei *aci* (nitronaţi); aceştia la încălzire se descompun în aldehide şi în oxime.



Despre reacţiile de condensare ale nitro-derivaţilor cu compuşi carbonilici ducînd la nitro-alcooli şi la nitro-alchene, v. § 24.6.1.C.f.

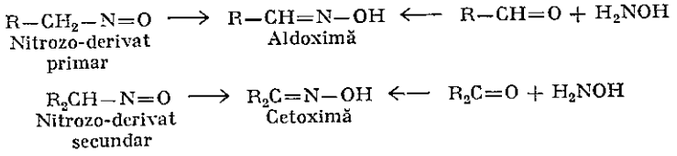


3.2. NITROZO-DERIVAŢI

Clasificare. Nomenclatură. Nitrozo-derivaţii conţin în moleculă grupa funcţională caracteristică N=O (grupa nitrozo). Numele compuşilor din această clasă se formează prin adăugarea particulei nitrozo la numele hidrocarburii sau al compusului organic.

Sînt izolabili numai nitrozo-derivaţii alifatici terţiari, R_3C-NO, care nu posedă atomi de hidrogen la carbonul de care este legată grupa nitrozo şi nitrozo-derivaţii aromatici care, prin structura lor, sînt terţiari.

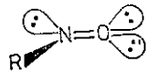
Nitrozo-derivaţii primari şi secundari nu sînt stabili. Ei trec în formele tautomere mai stabile, izonitrozo-derivaţii. Nitrozo-derivaţii primari trec în aldoxime, cei secundari în cetoxime. Aldoximele şi cetoximele se obţin prin condensarea aldehidelor şi a cetonelor cu hidroxilamină.



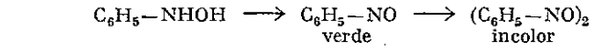
Structură. Grupa nitrozo conţine atomul de oxigen dublu legat de atomul de azot. Legătura σ se formează prin întrepătrunderea orbitalilor hibridizaţi sp^2 ai celor două elemente iar legătura π prin întrepătrunderea orbitalilor *p*. Perechea de electroni a azotului se află într-unul din orbitalii hibridizaţi sp^2 (fig. 23.3).

Legătura N=O este polară, cu polul negativ la oxigen; deplasările de electroni în grupele nitrozo au loc spre oxigen (v. formele tautomere). Electronii π sînt uşor excitabili şi dau tranziţii electronice în vizibil. De aceea nitrozo-derivaţii sînt coloraţi caracteristic: cei alifatici sînt albaştri, cei aromatici sînt verzi.

Fig. 23.3. — Structura grupei nitrozo.

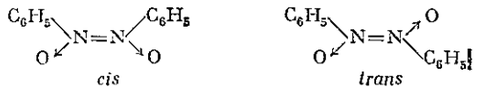


Nitrozobenzenul se obţine din fenilhidroxilamină prin oxidare cu bicromat de potasiu în mediu acid.



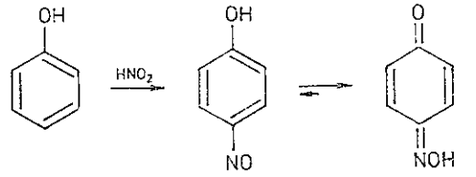
În stare de vapori, în topitură sau în soluţie, nitrozobenzenul este monomer, colorat verde (culoare caracteristică tuturor nitrozo-derivaţilor aromatici); gruparea nitrozo, N=O, este o grupă cromoforă (purtătoare de culoare). În stare cristalizată, la rece, nitrozobenzenul este conţinut sub formă de dimer, incolor.

În dimerii nitrozobenzenului, *cis* şi *trans*, interconvertibili termic sau fotochimic, legătura între molecule se face prin atomii de azot; modificarea grupei nitrozo face ca să dispară şi culoarea.

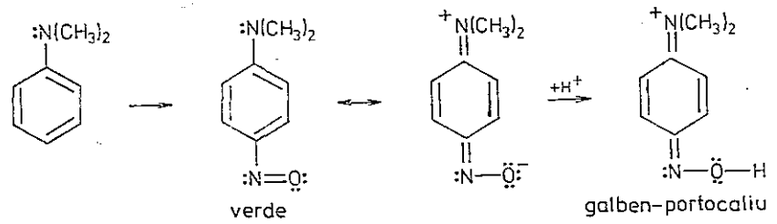


Fenolul şi dimetilanilina pot fi nitrozate direct în nucleul aromatic, prin tratare cu acid azotos. Agentul de nitrozare este ionul de nitrozoniu, NO^+. Acesta este un electrofil slab şi de aceea el nu reacţionează decît cu nucleele aromatice mai reactive (din cauza conjugării, v. capitolele respective); el nu reacţionează cu benzen sau cu alchilbenzeni.

La nitrozarea fenolului se formează *para*-nitrozofenol care se izomerizează în forma tautomeră, *p*-chinonoxima, galbenă.



Nitrozarea directă a dimetilanilinei duce la *para*-nitrozodimetilanilină, de culoare verde, stabilă în formă monomeră.



În nitrozodimetilanilină există o conjugare care se extinde de la azotul aminic, peste inelul benzenic, pînă la grupa nitrozo. Acest sistem conjugat apare evident în clorhidratul nitrozodimetilanilinei cu structură chinoidă.

Prin fixarea protonului la grupa nitrozo, culoarea verde dispare şi compusul prezintă culoarea caracteristică cromoforilor chinoizi (galben-portocalie). Dacă fixarea protonului s-ar face la azotul aminic, s-ar păstra culoarea verde a nitrozo-derivatului.

Nitrozo-derivaţii alifatici se caracterizează prin culoarea intensă albastră.

Nitrozo-derivaţi alifatici terţiari se pot obţine prin oxidarea aminelor cu peracizi organici sau anorganici (acidul monopersulfuric).

$$R_3C-NH_2 \longrightarrow R_3C-NO$$

Se mai obţin nitrozo-derivaţi alifatici şi din oxime, prin tratare cu brom.

$$(CH_3)_2C{=}N-OH + Br_2 \longrightarrow (CH_3)_2\underset{\substack{|\\ Br}}{C}-NO$$

albastru

Prin adiţia clorurii de nitrozil, NOCl, la alchene se obţin clornitrozo-derivaţi; dacă atomul de carbon de care este legată grupa NO poartă un atom de hidrogen, nitrozo-derivatul trece în forma tautomeră de oximă (culoarea dispare).

$$R_2C{=}CHR + NOCl \longrightarrow R_2\underset{\substack{|\\ Cl}}{C}-\underset{\substack{|\\ NO}}{CHR} \longrightarrow R_2\underset{\substack{|\\ Cl}}{C}-\underset{\substack{\|\\ NOH}}{CR}$$

Nitrozo-derivaţii sînt substanţe reactive. Prin reducerea grupei nitrozo se obţin amine, prin oxidare se obţin nitro-derivaţi.

$$R-NH_2 \longleftarrow R-NO \longrightarrow R-NO_2$$

În numeroase reacţii grupa N=O se comportă analog cu grupa C=O. Astfel, nitrozo-derivaţii dau reacţii de condensare cu compuşi organomagnezieni. Se obţin pe această cale derivaţi disubstituiţi ai hidroxilaminei, de ex. metilfenilhidroxilamină.

$$C_6H_5-N{=}O + CH_3MgI \longrightarrow C_6H_5-\underset{\substack{|\\ CH_3}}{N}-OMgI \longrightarrow C_6H_5-\underset{\substack{|\\ CH_3}}{N}-OH$$

Prin condensare cu anilină a nitrozobenzenului se obţine azobenzen (v. § 23.4.1).

$$C_6H_5-N{=}O + H_2N-C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5-N{=}N-C_6H_5$$

Azobenzen

Condensarea nitrozobenzenului cu fenilhidroxilamină duce la azoxibenzen (v. § 23.4.1).

$$C_6H_5-N{=}O + HOHN-C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5-\underset{\substack{\downarrow\\ O}}{N}{=}N-C_6H_5$$

Azoxibenzen

23.3. COMPUŞI ORGANICI AI HIDROXILAMINEI

Clasificare. Nomenclatură. Compuşii organici ai hidroxilaminei conţin gruparea funcţională N—OH legată de unul sau doi radicali organici. Numele derivaţilor hidroxilaminei se formează prin adăugarea numelui radicalului organic, ca prefix, la termenul hidroxilamină. Prezenţa radicalului la azot se notează cu litera N; prezenţa unui radical la oxigen se notează cu litera O.

$C_6H_5-NH-OH$ — N-Fenilhidroxilamină

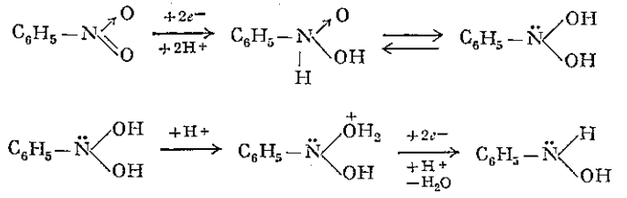
$(C_6H_5)(CH_3)N-OH$ — N-Fenil-N-metilhidroxilamină

$C_6H_5-NH-OCH_3$ — O-Metil-N-fenilhidroxil-amină

Fenilhidroxilamina (cristale incolore, p.t. 81°, instabilă la conservare) se obţine prin reducerea nitrobenzenului cu zinc în mediu neutru (soluţie conţinînd clorură de amoniu).

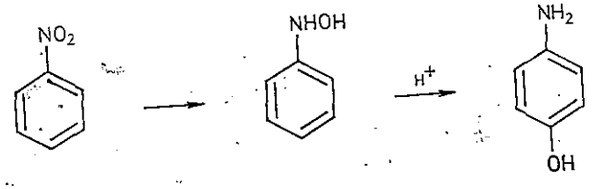
$$C_6H_5-NO_2 \longrightarrow C_6H_5-NHOH$$

Etapa intermediară a acestei reduceri ar fi nitrozobenzenul, C_6H_5-NO, care însă nu a fost izolat niciodată în aceste condiţii. Se admite că metalul, donorul de electroni, reacţionează cu grupa nitro transformînd-o, după acceptarea de doi protoni din apă, într-un N-oxid al hidroxilaminei respectiv tautomerul ei, dihidroxianilina. Aceşti compuşi, instabili, neizolabili, se află pe aceeaşi treaptă de oxidare cu nitrozobenzenul ($C_6H_5NO + H_2O$ egal cu $C_6H_5N(OH)_2$); prin eliminare de apă, catalizată de acid, şi o nouă reducere ($2e^- + H^+$) se obţine hidroxilamina (E.A. Braude, R. P. Linstead, 1954).

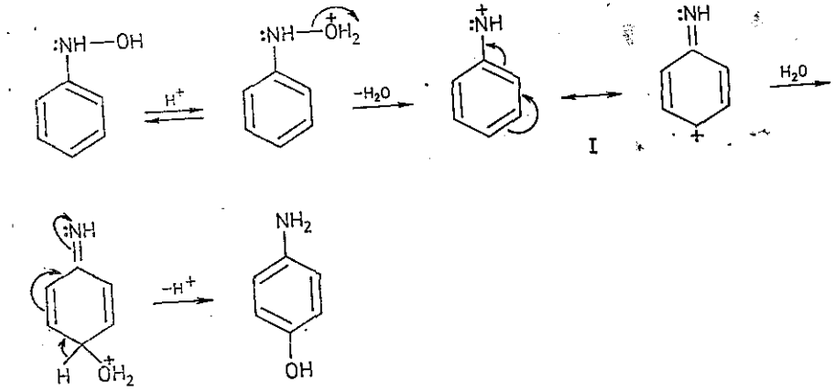


În procedec industriale, reducerea nitrobenzenului la fenilhidroxilamină se face electrolitic, în soluţie tamponată cu acid acetic-acetat de sodiu şi cu catod de nichel (cu potenţial prea scăzut pentru reducerea ulterioară a fenilhidroxilaminei la anilină).

Fenilhidroxilamina, reprezentantul cel mai de valoare al clasei, se sintetizează în scopul transformării ei, fără izolare, în *para*-aminofenol. În acest caz reducerea electrolitică se face în mediu slab acid (acid sulfuric diluat) care catalizează transpoziţia fenilhidroxilaminei formate în *p*-aminofenol.



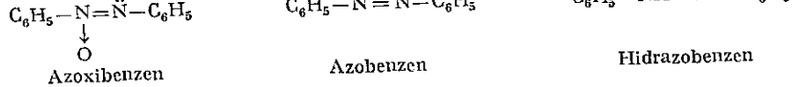
Transpoziţia fenilhidroxilaminei în *para*-aminofenol, în cataliză acidă, este o *transpoziţie intermoleculară* avînd ca intermediar cationul conjugat I. Prin reacţia acestuia cu apa (sau un alt nucleofil prezent, de ex. CH_3OH, fenol, anilină etc.), se formează un produs de adiţie care se aromatizează. Dacă reacţia se efectuează în prezenţă de apă îmbogăţită în izotopul ^{18}O, acesta este încorporat în molecula *para*-aminofenolului. Etapele reacţiei pot fi formulate astfel (C. K. Ingold, 1951):



23.4. AZOXI-DERIVAŢI. AZO-DERIVAŢI. HIDRAZO-DERIVAŢI

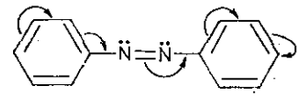
A. Azoxi-, azo- şi hidrazo-derivaţi aromatici

Termenii reprezentativi sînt:



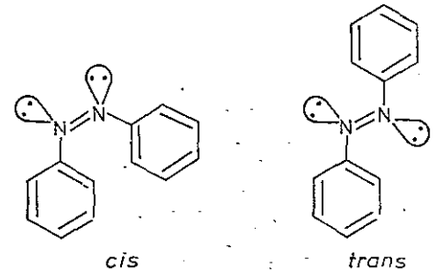
Azobenzenul conţine grupa cromoforă —N=N—. El este colorat roşu-cărămiziu. Azoxibenzenul este galben deschis. Hidrazobenzenul, care nu conţine cromofor azo, este incolor.

Grupa azo este implicată în conjugare cu electronii inelelor benzenice ceea ce face ca legăturile N—C să aibă un oarecare caracter de legătură dublă.



Din cauza acestei conjugări azobenzenul este stabil termic (fierbe fără descompunere la 295°) spre deosebire de azoderivaţii alifatici (v. mai departe) care se descompun termic, eliminînd N_2.

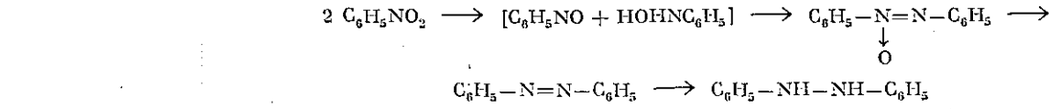
Azobenzenul şi în general toţi azoderivaţii există în două forme stereoizomere: o formă *cis*, instabilă, şi o formă *trans*.



La azobenzen forma *trans* este roşie-cărămizie, cu p.t. 68°. La iradiere cu lumină ultravioletă, ea trece în forma *cis*, cu p.t. 71°. Forma *cis* trece în *trans* la conservare sau la încălzire.

Azo-derivaţii sînt importanţi din punct de vedere practic, formînd o clasă de coloranţi (coloranţi azoici). Aceştia se obţin exclusiv prin reacţia de cuplare (v. § 22.8.3.2.C).

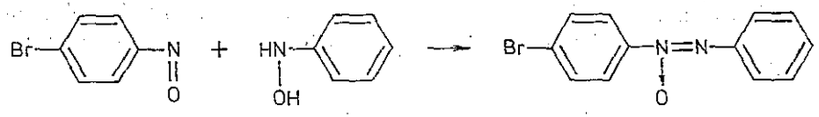
Azobenzenul se formează la reducerea nitrobenzenului cu zinc în prezenţă de hidroxid de sodiu. Intermediar se formează azoxibenzen (prin condensarea nitrozobenzenului cu fenilhidroxilamina). Reducerea prelungită duce la hidrazobenzen.



Azoxibenzenul se poate izola la reducerea nitrobenzenului cu arsenit de sodiu în mediu alcalin.

Azoxi-derivaţii cu substituenţi diferiţi în cele două nuclee se obţin prin condensarea nitrozoderivaţilor substituiţi cu fenilhidroxilamine substituite. În aceste reacţii atomul de oxigen legat de grupa —N=N— va

apărea la azotul care a aparţinut nitrozo-derivatului (legătura N—O este coordinativă).

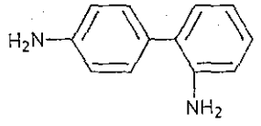


Hidrazobenzenul, format prin reducerea energică a nitrobenzenului (sau a azobenzenului) are legătura —NH—NH— slabă; ea se rupe reductiv şi se obţine anilină.

$$2\ C_6H_5NO_2 \longrightarrow C_6H_5-N=N-C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5-NH-NH-C_6H_5 \longrightarrow 2\ C_6H_5NH_2$$

Transpoziţia benzidinică. Prin încălzirea hidrazobenzenului cu acizi minerali tari (acid sulfuric sau acid clorhidric) are loc o transpoziţie moleculară în urma căreia se obţine *p,p'*-diaminobifenilul sau benzidina.

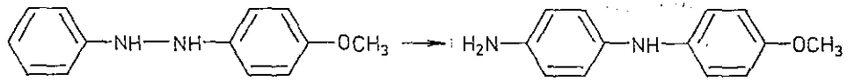
Hidrazobenzen — Benzidină



Difenilină

Transpoziţia constă în rotirea cu 180° a celor două nuclee benzenice din hidrazobenzen şi unirea lor în poziţiile *para*. Alături de benzidină se formează, în cantitate mică (15—20%) difenilină, rezultată prin unirea celor două nuclee benzenice în poziţia *orto-para* (*transpoziţie difenilinică*).

Tendinţa de unire în poziţia *para* a celor două nuclee este atît de mare încît dacă această poziţie este ocupată cu grupe COOH sau SO_3H, aceste grupe sînt eliminate şi transpoziţia are loc. Dacă însă substituentul din poziţia para este o grupă OCH_3 aceasta nu se poate elimina şi se formează o *para*-semidină, prin rotirea unui singur nucleu (transpoziţie semidinică).

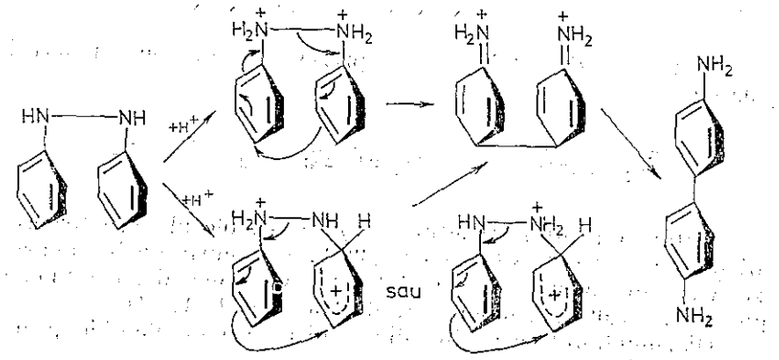


Semidină

Mecanismul transpoziţiei benzidinice. Există dovezi experimentale că transpoziţia benzidinică este o transpoziţie intramoleculară. Astfel, supunînd transpoziţiei benzidinice amestec de hidrazobenzeni substituiţi, de ex. *o,o'*-dimetoxi- şi *o,o'*-dietoxihidrazobenzen, s-au izolat întotdeauna numai benzidine care au în ambele nuclee fie grupe metoxi, fie grupe etoxi; nu s-au izolat benzidine mixte în care un inel este substituit cu o

grupă metoxi iar altul cu grupa etoxi. Acest fapt experimental dovedeşte că în cursul reacţiei nu are loc o desprindere în două fragmente independente care se unesc apoi, ci fiecare moleculă de hidrazo-derivat reacţionează independent (C. K. Ingold, 1933).

Deşi nu există dovezi riguroase despre mecanismul transpoziţiei propriu-zis, în interpretări plauzibile se admite că ruperea legăturii N—N şi formarea legăturii C—C decurg sincron, fără ca să aibă loc o distanţare între cele două fragmente ale moleculei. Rolul catalizatorului acid este de a forma un dication în care are loc transpoziţia (G. S. Hammond 1953; G. A. Olah, Z. J. Allan şi M. Lupeş, 1972).



B. Azo- şi hidrazo-derivaţi alifatici

Azo-derivaţii şi hidrazo-derivaţii alifatici nu se pot obţine prin reducerea nitro-derivaţilor alifatici în mediu alcalin.

Hidrazo-derivaţii se obţin prin alchilarea hidrazinei iar azo-derivaţii se obţin din hidrazinele respective, prin oxidare.

Azometanul (gaz incolor, p.f. +1,5°) se obţine din hidrazină diformilată (pentru a evita dialchilarea la acelaşi atom de azot) prin tratare cu iodură de metil sau cu dimetilsulfat.

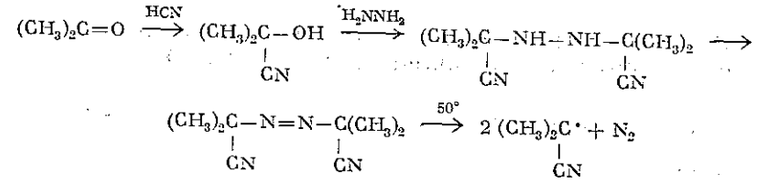
$$H_2N-NH_2 + 2\ HCOOH \longrightarrow OHC-NH-NH-CHO \longrightarrow$$

$$\longrightarrow OHC-N(CH_3)-N(CH_3)-CHO \longrightarrow CH_3-NH-NH-CH_3 \longrightarrow CH_3-N=N-CH_3$$

Azometanul se descompune termic în radicali liberi metil şi azot molecular.

$$CH_3-N=N-CH_3 \longrightarrow 2\ CH_3^{\bullet} + N_2$$

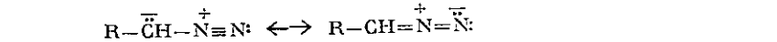
Azoizobutironitrilul (AIBN sau porofor), utilizat ca promotor în reacţii homolitice, se obţine din acetonă prin următoarea succesiune de reacţii:



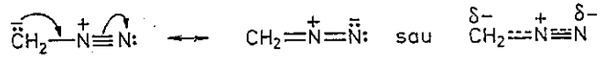
Azoizobutironitrilul se descompune începînd de la 50°, în azot şi radicali liberi $(CH_3)_2\dot{C}-CN$.

23.5. DIAZOALCANI

Diazoalcanii sînt compuşi care pot fi reprezentaţi prin două structuri limită dipolare.



Diazometanul, CH_2N_2, este reprezentat prin două structuri limită dipolare:

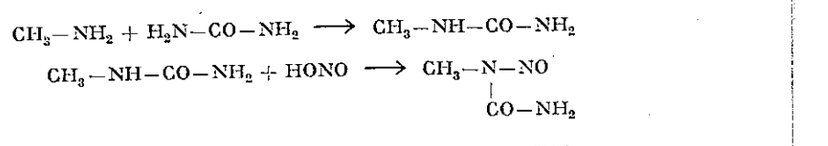


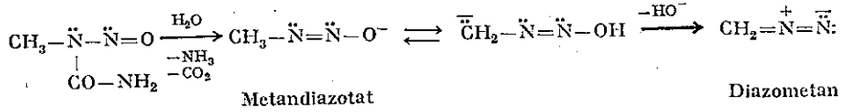
Datorită acestei structuri conjugate molecula are forma liniară, cu distanţa interatomică C—N de 1,32 Å, mai scurtă decît valoarea medie (1,47 Å), şi cu distanţa N—N (1,12 Å) mai lungă decît a unei legături triple N≡N (1,09 Å); momentul electric este de 1,4 D.

Diazometanul se obţine din N-nitrozo-N-metilamide prin tratare cu hidroxid de sodiu, la rece.

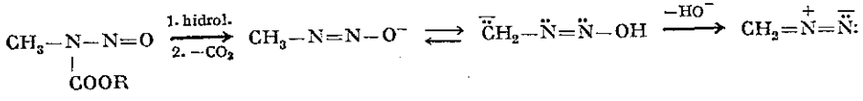
Diazometanul degajat, sub forma unui gaz cu p.f. −24°, de culoare galbenă, se dizolvă în eterul adăugat în amestecul de reacţie, pe măsură ce se formează. Această soluţie de diazometan în eter, stabilă la rece, se utilizează în reacţiile acestui compus, fără izolare. Poate fi distilat din soluţia eterică, cu precauţii, deoarece se descompune exploziv la încălzire sau în prezenţă de material poros care grăbeşte descompunerea.

Nitrozo-metilamidele se obţin din metilamide prin tratare cu acid azotos. Se utilizează în acest scop N-metilureea care se prepară din uree şi metilamină (v. şi § 28.1.E).

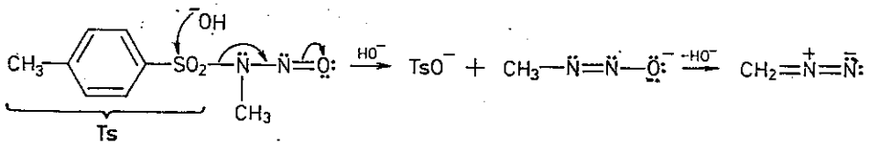




Pe aceeaşi cale se obţine diazometan şi din nitrozo-metiluretan (obţinut prin nitrozarea metiluretanului, v. § 28.1.D).

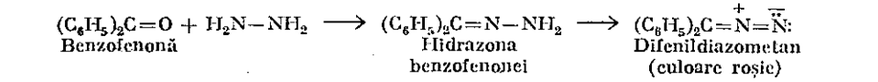


N-Metiltoluensulfonamida dă un nitrozo-derivat stabil, conservabil fără pericol (produs comercial). Prin tratare cu baze (KOH conc.) se formează diazometan.

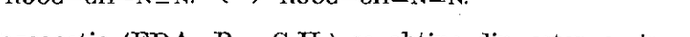


Diazometanul se formează şi la tratarea unui amestec de cloroform şi hidrazină, cu hidroxid de potasiu concentrat (H. Staudinger).

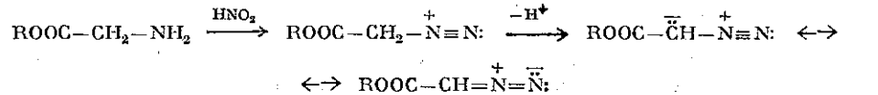
Arildiazometanii se obţin din hidrazonele aldehidelor şi cetonelor prin dehidrogenare cu oxid de mercur. Difenildiazometanul se obţine din hidrazona benzofenonei.



Esterul diazoacetic, $ROOC-CHN_2$, poate fi reprezentat prin structurile limită:

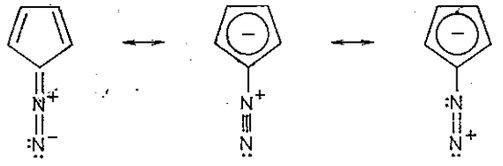


Esterul diazoacetic (EDA, R = C_2H_5) se obţine din ester aminoacetic prin tratare cu acid azotos. Sarea de diazoniu formată intermediar se stabilizează prin eliminarea unui proton din poziţia α, acidifiat prin vecinătatea grupei carbetoxi, $COOC_2H_5$.

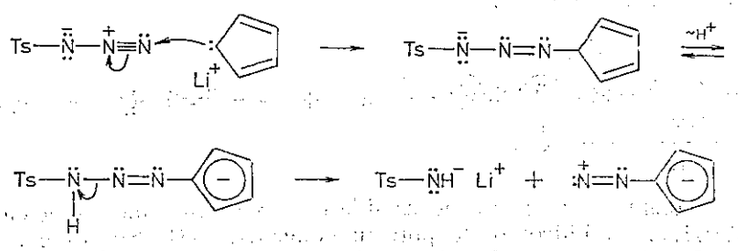


Esterul diazoacetic, lichid galben, cu p.f. 140°/720 mm, este unul din cei mai stabili diazoalcani. Stabilitatea se datorează capacităţii de conjugare şi cu grupa COOR.

Diazociclopentadiena, de culoare roşie, este cel mai stabil diazoderivat alifatic. Structura diazociclopentadienei implică o conjugare extinsă care poate fi reprezentată prin structurile limită:



Diazociclopentadiena se sintetizează prin următoarea succesiune de reacții (W. v. E. Doering, 1953) (Ts = p-CH_3–C_6H_4–SO_2–):



Reacții ale diazometanului. Diazometanul are un centru de reacție nucleofil la carbon și un centru nucleofil la azot. El poate reacționa la ambele capete ale sistemului, cu electrofili (caracter 1,3-dipolar). Reacțiile la atomul de carbon sînt mai importante.

A. Reacția diazometanului cu acizi carboxilici

$$R{-}COOH + CH_2N_2 \longrightarrow R{-}COOCH_3 + N_2$$

Condiții: soluție eterică de diazometan; 0°

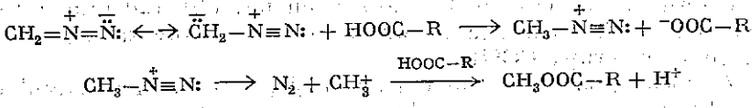
Reacția diazometanului cu acizi carboxilici constituie o metodă practică de sinteză de esteri metilici ai acizilor carboxilici.

Fenolii, care au și ei caracter acid, reacționează cu diazometanul, formînd eteri metilici ai fenolilor.

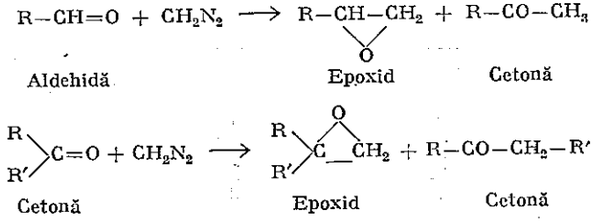
$$C_6H_5{-}OH + CH_2N_2 \longrightarrow C_6H_5{-}O{-}CH_3 + N_2$$

Alcoolii nu sînt acizi suficient de tari pentru a reacționa direct cu diazometanul. Eterificarea alcoolilor are loc în prezență de catalizatori, de ex. BF_3.

Reacția diazometanului cu acizi are ca intermediar un ion de diazoniu format prin transferul protonului acid la atomul de carbon (nucleofil) al moleculei de diazometan. Ionul de diazoniu alifatic, instabil prin lipsa unei posibilități de stabilizare prin conjugare, se descompune în N_2 și un carbocation care reacționează cu acidul, respectiv fenolul prezent (J. D. Roberts, 1951).



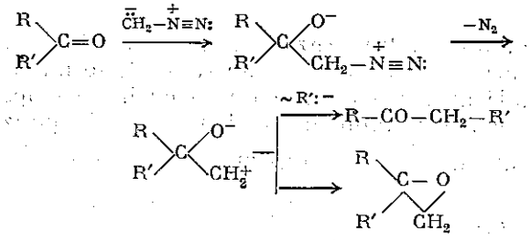
B. Reacția diazometanului cu compuși carbonilici



Aldehidă — Epoxid — Cetonă

Cetonă — Epoxid — Cetonă

Diazometanul reacționează cu compușii carbonilici ca un reactant nucleofil (carbanion). Prin adiția la grupa C=O rezultă un amfion care elimină azot. Carbocationul rezultat se stabilizează prin reacție intramoleculară dînd un epoxid sau prin migrarea unui anion R:⁻ (hidrogen, alchil sau aril) și dă cetone.

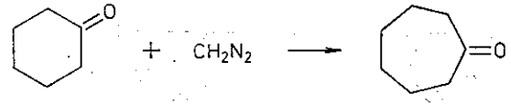


Din acetonă și diazometan se obține epoxidul izobutenei și metiletilcetonă.

$$CH_3{-}CO{-}CH_3 + CH_2N_2 \longrightarrow (CH_3)_2C{-}CH_2 + CH_3{-}CO{-}CH_2CH_3$$

(epoxidul: O)

Cetonele ciclice suferă, în aceste condiții, lărgiri de ciclu.



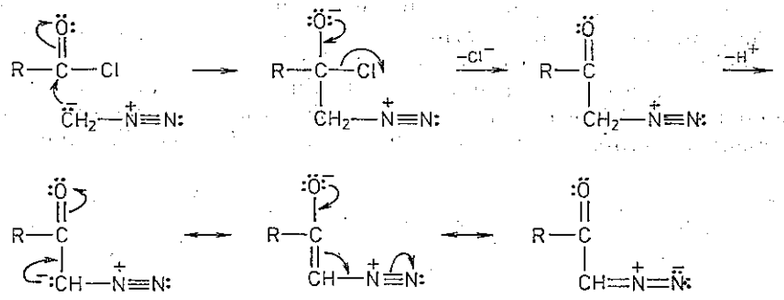
Ciclohexanonă — Cicloheptanonă

C. Reacția cu cloruri acide. Sinteze de diazocetone

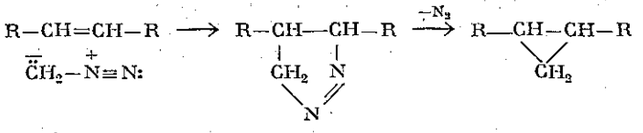
$$R{-}COCl + 2\,CH_2N_2 \longrightarrow R{-}CO{-}CHN_2 + N_2 + CH_3{-}Cl$$

Diazocetonă

În reacția diazometanului cu o clorură acidă se formează în prima etapă un amfion din care se stabilizează prin eliminarea unei molecule de acid clorhidric, dînd naștere unei diazocetone. Acidul clorhidric reacționează cu o a doua moleculă de diazometan formînd clorură de metil și N_2 care se degajă din amestecul de reacție.

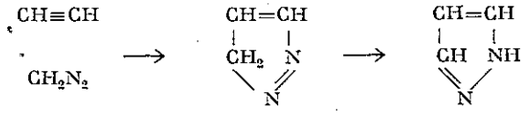


D. Adiția la alchene și acetilene. Cicloadiții 1,3-dipolare

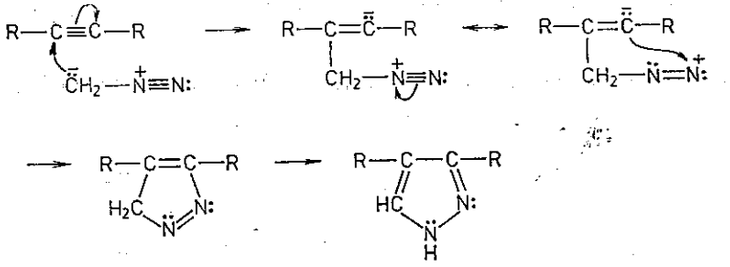


Diazometanul se adiționează la legătura dublă a alchenelor substituite cu grupe atrăgătoare de electroni (COOR) formînd pirazoline care la încălzire degajă azot și trec în compuși cu inel ciclopropanic.

Reacția diazometanului cu acetilena duce la pirazol.



Intermediar apare un amfion conjugat.



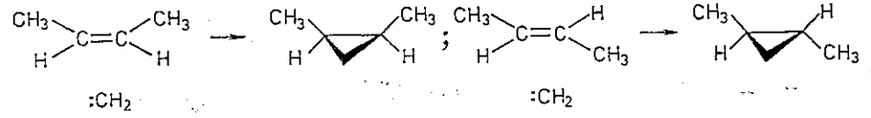
E. Carbene din diazometan

Descompunerea diazoalcanilor, cu eliminarea azotului, are loc fotochimic, termic sau în reacții catalizate de metale tranziționale ca de ex. Cu, Pd. Din diazometan se obține metilena, o carbenă, care în prezență de alchene formează compuși cu inel ciclopropanic.

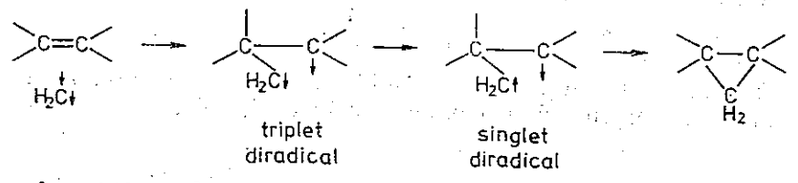
Metilena, cea mai simplă carbenă, conține un atom de carbon hibridizat aproximativ sp^2 (carbenă singlet) sau hibridizat sp (carbenă triplet); v. § 2.3.C și 4.4.

Carbenele singlet au caracter electrofil. Metilena formată prin descompunerea fotochimică a diazometanului este singlet (G. Herzberg, 1959). Metilena produsă prin descompunerea catalizată de cupru este probabil triplet, avînd caracter radicalic.

În reacțiile de adiție la legătura dublă, carbena, respectiv metilena singlet, se adiționează stereospecific. Din *trans*-alchenă se obține *trans*-dialchilciclopropan, din *cis*-alchenă se obține *cis*-dialchilciclopropan.

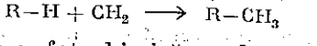


Carbena (metilena) triplet se adiționează nestereospecific. Se formează amestec de izomeri *cis* și *trans*.

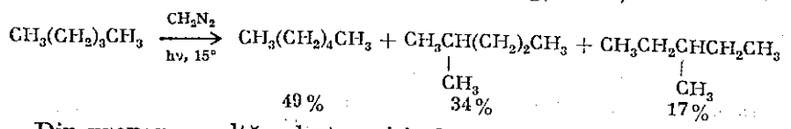


În adiția carbenei triplet la legătura dublă apare un intermediar cu caracter diradicalic triplet în care, pentru a se închide ciclul de trei, are loc o inversie de spin. Astfel se explică formarea celor doi stereoizomeri, *cis* și *trans*.

La descompunerea diazometanului, fotochimic, în prezență de hidrocarburi saturate, metilena reacționează prin inserție la legătura C—H; reacția de inserție este neselectivă.



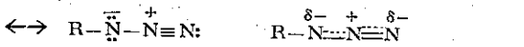
Prin descompunerea fotochimică a diazometanului în n-pentan se obțin următorii compuși (W. v. E. Doering, 1956):



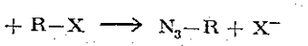
Din propan rezultă n-butan și izobutan în raport de 75 : 25.

23.6. AZIDE

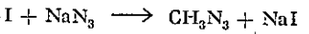
Azidele, RN_3, pot fi considerate ca derivați ai acidului azothidric, HN_3; ca urmare structura lor poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:



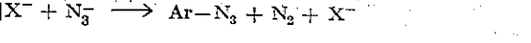
Azidele alifatice, $R—N_3$, se obțin din compuși halogenați sau din sulfați de alchil prin tratare cu azidă de sodiu; reacționează anionul N_3^- al azidei, prin reacție SN2.



Din iodură de metil și azidă de sodiu se obține metilazidă.



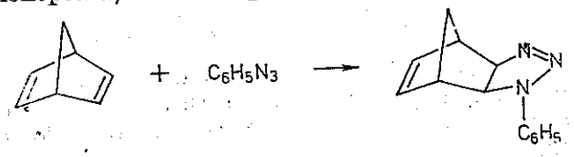
Azidele aromatice, ArN_3, se obțin prin reacția sărurilor de diazoniu (sulfați sau cloruri de diazoniu) cu azidă de sodiu; reacția are loc fără catalizator, ionul de azidă, N_3^-, fiind un nucleofil puternic.



Fenilazida, $C_6H_5-N_3$, lichid cu p.f. 56°/16 mm, se obține și prin tratarea fenilhidrazinei cu acid azotos. Intermediar se formează un compus cu formula unei nitrozamine, care elimină apă.

$$C_6H_5NH-NH_2 \xrightarrow{HNO_2} C_6H_5-NH-NH-NO \longrightarrow C_6H_5-N=N=N + H_2O$$

Fenilazida se adiționează la duble legături tensionate, ca de ex. cele din biciclohepten, dînd compuși cu inel triazolic.



Acilazidele, $R-CO-N_3$, se obțin prin reacția clorurilor acide cu azidă de sodiu.

$$R-COCl + NaN_3 \longrightarrow R-CON_3 + NaCl$$

Despre un alt mod de a genera acilazide din acizi carboxilici și acid azotic, precum și despre comportarea la încălzire a acilazidelor, v. § 22.3.D.d și 27.5.7.

Întrebări

● 23.1. Discutați mecanismul nitrării directe a benzenului.
a. Care este agentul electrofil și cum se formează? Ce dovezi există în sprijinul existenței lui?
b. Aduceți dovezi în sprijinul formării, ca intermediar, a ionului de nitrobenzenoniu.
c. Reprezentați coordonatele reacției de nitrare a benzenului, nitrobenzenului și a toluenului.
d. Scrieți structurile electronice ale intermediarilor nitrării compușilor de la punctul c.

● 23.2. Fenolul se nitrează și cu acid azotic diluat. Prin ce diferă mecanismul acestei nitrări de nitrarea cu amestec sulfonitric?
a. Comparați intermediarul nitrării benzenului cu cel al nitrării fenolului. Care este mai stabil și de ce? Explicați.
b. Explicați orientarea *orto-para* la fenol și *meta* la nitrobenzen.
c. Cum decurge nitrarea naftalinei, antracenului și a fenantrenului?

● 23.3. Preparați următorii nitroderivați:
a. nitrociclohexan, b. nitrometan, c. 1-nitropropan, d. 2-nitropropan, e. fenilnitrometan, f. *para*-nitrostiren, g. ω-nitrostiren, h. *para*-dinitrobenzen, i. 2,4,6-triclornitrobenzen, j. acid 3-nitrobenzoic, k. acid 3-nitrotoluen-2-carboxilic, l. acid *para*-nitrobenzoic, m. acid *orto*-nitrobenzoic, n. acid 4-nitroftalic, o. 3-iodnitrobenzen, p. alcool *para*-nitrofeniletilic, r. *para*-nitrobenzaldehidă, s. 2,4-dinitrofenilhidrazină.
Porniți pe cît posibil de la hidrocarburi și arătați toate etapele sintezei propuse.

● 23.4. La prepararea unui nitro-derivat alifatic din halogenură de alchil și nitrit de argint sau nitrit de sodiu în DMF se formează alături de nitro-derivatul dorit și un alt compus, uneori în proporție mare. Care este acest produs secundar și cum se explică formarea lui din ionul nitrit?

● 23.5. Atomii de hidrogen de la carbonul de care se leagă grupa nitro au caracter acid. Explicați cauzele acestei acidifieri.
a. Ce se obține la tratarea nitropropanului cu NaOH? Arătați structura compusului format.
b. Ce se obține la acidularea compusului de la punctul a? Explicați formarea acestui produs de reacție și transformarea lui în nitropropan.

● 23.6. Indicați metode fizice și reacții chimice prin care poate distinge fenilnitrometanul de *aci*-fenilnitrometan.

● 23.7. Nitrozobenzenul nu se obține prin nitrozarea directă a benzenului. De ce?
a. Arătați etapele formării nitrozobenzenului din anilină.
b. Nitrozobenzenul are în stare topită și în soluție o culoare caracteristică verde datorită grupei cromofore N=O. În stare solidă el este însă incolor. Explicați de ce?

● 23.8. Cum se obține nitrozodimetilanilina? Scrieți structura electronică a acestui compus. Care este structura clorhidratului nitrozodimetilanilinei? Ce culoare are nitrozodimetilanilina? dar clorhidratul ei? Explicați diferența de culoare.

● 23.9. Ce se obține la tratarea fenolului cu acid azotos? Explicați culoarea galbenă a produsului de reacție.

● 23.10. Nitrozo-derivații alifatici au o culoare albastră, caracteristică. Arătați de ce 2-nitrozopropanul nu este colorat.

● 23.11. La nitrozarea metiletilcetonei cu nitrit de butil, în cataliză bazică, se obține un compus colorat sau nu? Arătați mecanismul acestei reacții.

● 23.12. Cum se obține N-metil-N-fenilhidroxilamină? dar O-metil-N-fenilhidroxilamină?

● 23.13. Arătați condițiile de reducere a nitrobenzenului pentru a obține următorii compuși: a. anilină, b. azoxibenzen, c. azobenzen, d. hidrazobenzen.

● 23.14. Ce se înțelege prin transpoziția benzidinică? Ce se știe despre mecanismul ei? Este o transpoziție intermoleculară sau intramoleculară? Ce interpretări și ce dovezi experimentale se cunosc?

● 23.15. Prin diazotarea benzidinei se obține un bis-diazo-derivat. Prin tratarea acestei sări cu acid 1-naftilamin-4-sulfonic (acid naftionic) se obține colorantul azoic cunoscut sub numele de „roșu Congo".
a. Arătați în ce mediu se face reacția de cuplare.
b. Scrieți formula colorantului în mediu bazic (roșu) și în mediu acid (albastru). Explicați cauzele virării culorii.

● 23.16. Scrieți structurile electronice ale următorilor compuși: a. diazometan, b. diazoetan, c. ester diazoacetic, d. diazoacetonă, e. difenildiazometan.

● 23.17. Arătați formarea diazometanului din următorii compuși: a. nitrozometiluree, b. nitrozometiluretan, c. nitrozometil-tolilsulfonamidă.

● 23.18. Scrieți mecanismul formării esterului diazoacetic din glicocol. Explicați stabilitatea compusului.

● 23.19. Cum se obțin următorii diazo-derivați alifatici:
a. difenildiazometan, b. diazociclopentadienă, c. benzoilfenildiazometan, d. diazoacetonă, e. diazonorbornenă, f. bis-diazodifeniletan.

● 23.20. Arătați reacția diazometanului cu acid benzoic și cu fenol. Scrieți mecanismul reacției. Arătați în ce condiții reacționează cu un alcool.

● 23.21. Ce se obține la tratarea cu diazometan a unei aldehide sau cetone. Arătați schema generală de reacție. Exemplificați pe acetaldehidă și acetonă.

● 23.22. Arătați ce se obține la tratarea cu diazometan a următoarelor cetone ciclice și biciclice, știind că reacția decurge cu lărgire de inel:
a. cicloheptanonă, b. biciclo[2.2.1]heptan-7-onă, c. biciclo[2.2.1]heptan-2-onă.

● 23.23. Ce se obține la tratarea cu diazometan a clorurii acidului fenilacetic? Cîți moli de diazometan sînt necesari?
a. Scrieți mecanismul reacției.
b. Dacă în amestecul de reacție nu există suficient diazometan se formează o α-clorcetonă. Propuneți un mecanism pentru această reacție.

● 23.24. Prin încălzirea diazocetonelor cu cantități catalitice de metal tranzițional (Ag, Cu) are loc o transpoziție în care se formează un acid carboxilic.
Arătați ce se obține din următoarele diazocetone:
a. $CH_3CH_2COCHN_2$, b. $C_6H_5CH_2COCHN_2$, c. Ciclobutil-$COCHN_2$

● 23.25. La încălzirea esterului diazoacetic, în solvent inert, cu Cu, $CuSO_4$ sau iradiere cu lumină ultravioletă, se degajă azot.
a. Arătați produșii acestei reacții.
b. Arătați ce se formează dacă reacția de mai sus se efectuează în prezență de o alchenă, de ex. norbornenă.
c. Scrieți produsul de reacție cu 2,5-dimetil-2,4-hexadiena. Cîți izomeri sînt posibili?

● 23.26. Prin tratarea benzenului cu diazometan, la lumina ultravioletă, se obține norcaradienă care trece ușor în tautomerul de valență, cicloheptatriena (v. § 11.6.B.d).
Dacă se tratează cicloheptatriena cu fluoborat de trifenilmetil $[(C_6H_5)_3C^+ BF_4^-]$, se obține o sare. Scrieți structura acestei sări. Discutați proprietățile cationului.

● 23.27. Diazometanul este un reactant dipolar. El dă reacţii de cicloadiţie cu alchene şi acetilene. Arătaţi produşii de reacţie cu următorii compuşi nesaturaţi :
a. acetilena, b. esterul acidului fumaric, c. esterul acidului maleic.

● 23.28. În prezenţa catalitică a complexului π-alil-paladiu (v. § 15.1.c) diazometanul reacţionează cu alchene tensionate dînd compuşi cu inel ciclopropanic. Scrieţi produşii de reacţie cu următoarele alchene tensionate :
a. benzonorbornena, b. triciclo[4.2.0.$0^{2,5}$]octadiena (dimerul ciclobutadienei).

● 23.29. Scrieţi structurile electronice ale fenilazidei.
a. Ştiind că fenilazida reacţionează cu legături duble tensionate, arătaţi produsul de reacţie cu dimerul ciclopentadienei.
b. Cum reacţionează cu benzociclobutenonorbornena ?

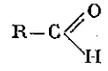
● 23.30. Cum se prepară următoarele azide organice :
metilazida, b. fenilazida, c. acetilazida ?

24. COMPUŞI CARBONILICI I. ALDEHIDE ŞI CETONE

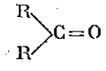
24.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Grupa carbonil, C=O, este o grupare funcţională bivalentă în care heteroatomul este legat de carbon printr-o legătură dublă.

Combinaţiile care conţin grupa carbonil legată de un radical organic şi de un atom de hidrogen se numesc *aldehide* (de la *al*cohol *dehid*rogenatus) ; compuşii în care grupa carbonil este legată de doi radicali organici se numesc *cetone* (de la numele celui mai simplu reprezentant al clasei, acetona).



Aldehidă



Cetonă

Numele aldehidelor se formează prin adăugarea sufixului *al* la numele hidrocarburii cu acelaşi schelet, prin adăugarea cuvîntului aldehidă înaintea numelui acidului cu aceeaşi structură sau prin adăugarea sufixului aldehidă la rădăcina numelui acidului.

Numeroşi compuşi au numiri comune.

$CH_2=O$	$CH_3-CH=O$	$C_6H_5-CH=O$
Metanal	Etanal	
Aldehidă formică	Aldehidă acetică	Aldehidă benzoică
Formaldehidă	Acetaldehidă	Benzaldehidă

Numele cetonelor se formează prin adăugarea sufixului *onă* la numele hidrocarburii cu acelaşi schelet sau din numele celor doi radicali legaţi de grupa carbonil urmat de cuvîntul cetonă.

Numeroase cetone au numiri comune care se păstrează fiind intrate în uz sau fiind mai simple.

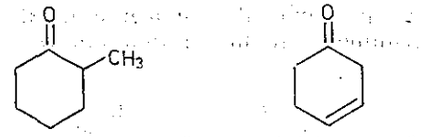
$CH_3-CO-CH_3$	$CH_3-CO-CH_2CH_3$	$C_6H_5-CO-CH_3$	$C_6H_5-CO-C_6H_5$
Propanonă	Butanonă	Fenilmetilcetonă	Difenilcetonă
Acetonă	Metiletilcetonă	Acetofenonă	Benzofenonă

Numele aldehidelor şi cetonelor mai complicate se formează considerînd că substanţa de bază este substituită cu un radical acil.

Formilciclobutan Acetilmetilciclopentan

În catene sau cicluri, poziţia grupei carbonil se notează prin cifre, grupa carbonil avînd prioritate faţă de radicalii alchil sau legăturile duble.

5-Metil-3-hexanonă 5-Metil-4-hexen-2-onă



2-Metilciclohexanonă 3-Ciclohexenonă

24.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

Grupa carbonil conţine o legătură dublă între un atom de carbon hibridizat sp^2 şi un atom de oxigen (legătură $\sigma + \pi$).

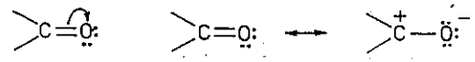
Legătura σ se formează prin întrepătrunderea liniară a unui orbital sp^2 al atomului de carbon cu orbitalul $2p_x$, nehibridizat, al oxigenului. Legătura π rezultă printr-o întrepătrundere laterală a unui orbital $2p_z$ al carbonului cu orbitalul $2p_z$ al oxigenului. Cei patru electroni neparticipanţi ai oxigenului ocupă, cîte doi, un orbital $2s$ şi un orbital $2p_y$ (fig. 24.1).

Fig. 24.1. — Structura grupei carbonil.

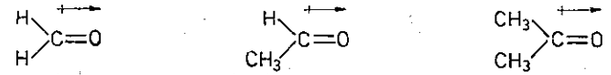
Datorită hibridizării sp^2 a atomului de carbon, grupa carbonil este plană, cu unghiuri între valenţe de 120°; distanţa C=O este de 1,21 Å. Energia legăturii duble C=O este de 176—179 kcal · mol^{-1}, mai mare

decît dublul legăturii C—O (85,2 × 2 = 170,4 kcal · mol^{-1}) de unde rezultă că legătura C=O este o legătură puternică.

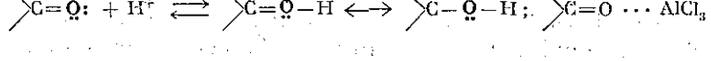
Conform teoriei electronice, în grupa carbonil există o deplasare de electroni permanentă spre oxigen (mai electronegativ decît carbonul) care poate fi reprezentată prin formulele:



Contribuţia structurii dipolare este semnificativă. Ea se manifestă în proprietăţile fizice şi chimice ale acestei grupări. Legătura C=O are un moment electric (medie de 2,8 D) mai mare decît o legătură simplă C—O din alcooli (1,3 D). Valoarea momentului electric creşte cu mărirea numărului de grupe alchil, respingătoare de electroni, ataşate de carbonul grupei C=O (prin mărirea ponderii structurii dipolare).



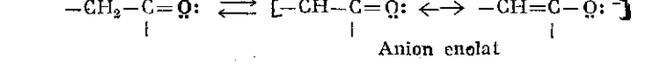
Bazicitatea grupei carbonil. Datorită polarităţii sale negative şi a prezenţei electronilor neparticipanţi, atomul de oxigen al grupei C=O are caracter slab bazic. El poate accepta un proton de la un acid mineral tare formînd un acid conjugat tare cu pK_a aprox. —7 (mai tare decît ionul de hidroniu, al cărui pK_a este —1,7). De asemenea grupa C=O formează complecşi cu acizi Lewis.



Bazicitatea grupei carbonil joacă rol important în reacţiile catalizate de acizi ale compuşilor carbonilici.

Aciditatea protonului α. Atomii de hidrogen din poziţia α, învecinată cu grupa carbonil, au caracter slab acid. Se spune că grupa carbonil are efect acidifiant asupra acestor protoni. Aciditatea compuşilor carbonilici simpli (monocarbonilici), exprimată în unităţi pK_a este aprox. 19; ei sînt acizi mai tari decît hidrocarburile saturate (pK_a 40), diarilalcanii (pK_a 35) sau acetilenele (pK_a 25), dar sînt acizi mai slabi decît apa sau alcoolii (pK_a 16—18) şi mult mai slabi decît acizii carboxilici (pK_a 5).

Acidifierea hidrogenului din poziţia α faţă de grupa carbonil se datorează faptului că prin eliminarea protonului din această poziţie rezultă anionul enolat, stabilizat prin conjugare.

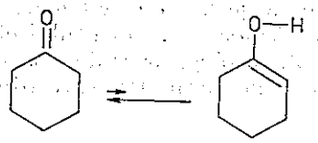


Anion enolat

Tautomeria compuşilor carbonilici. Tautomeria ceto-enolică. Aldehidele şi cetonele se află în echilibru cu formele tautomere enolice. Poziţia echilibrului depinde de structura compusului carbonilic. La compuşii monocarbonilici (aldehide şi cetone) echilibrul este mult deplasat spre forma carbonilică.

$$CH_3-CH=O \rightleftarrows CH_2=CH-O-H$$
100 % 0 %

$$CH_3-CO-CH_3 \rightleftarrows CH_2=C(OH)-CH_3$$
99,9 % 0,1 %


98,8% 1,2%

Formele enolice devin mai stabile la compuşii dicarbonilici (v. § 24.7.4 şi 29.3.1).

Deşi procentul de enol al compuşilor monocarbonilici simpli este mic, enolii joacă un rol important în reacţiile acestei clase de compuşi.

Enolizarea compuşilor carbonilici este catalizată de acizi şi de baze. În cataliză bazică are loc prin intermediul anionului enolat, anion ambident, care poate fixa protonul la oxigen sau la carbon.

$$CH_3-CH=\ddot{O}: \overset{-H^+}{\rightleftarrows} [\bar{C}H_2-CH=\ddot{O}: \leftrightarrow CH_2=CH-\ddot{O}:^-] \overset{+H^+}{\rightleftarrows} CH_2=CH-OH$$
Compus carbonilic — Anion enolat — Enol

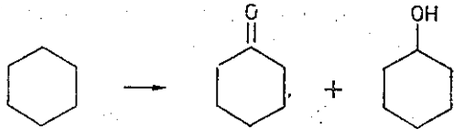
În cataliză acidă, protonul este fixat la atomul de oxigen carbonilic. Eliminarea protonului are loc din forma mezomeră a carbonilului protonat.

$$CH_3-CH=\ddot{O}: \underset{-H+}{\overset{+H^+}{\rightleftarrows}} [CH_3-CH=\overset{+}{\ddot{O}}-H \leftrightarrow CH_3-\overset{+}{C}H-OH] \underset{+H+}{\overset{-H^+}{\rightleftarrows}} CH_2=CH-OH$$

24.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din hidrocarburi prin oxidare directă

a. Oxidarea hidrocarburilor saturate



Condiţii : O_2 (aer), catalizator (săruri de Co, Mn)

Hidrocarburile saturate sînt rezistente la oxidare cu agenţi oxidanţi. Oxidarea cu aer, în condiţii homolitice, duce la amestecuri neunitare de acizi carboxilici, formaţi prin ruperea neselectivă a catenei (v. Acizi, § 26.4).

Oxidarea ciclohexanului cu aer, în fază lichidă, în prezenţă de catalizatori solubili în hidrocarburi, de ex. stearat sau naftenat de cobalt sau mangan, la aprox. 100°, duce la un amestec de ciclohexanonă şi de ciclohexanol. Reacţia are aplicaţii industriale.

b. Oxidarea hidrocarburilor în poziţie benzilică sau alilică

$$Ar-CH_2-R \longrightarrow Ar-CO-R$$

Condiţii : agenţi oxidanţi (CrO_3; bicromat, în acid acetic) ; aer, catalizator (Co, Mn)

Gruparea CH_2 din poziţia benzilică a hidrocarburilor aromatice cu catene saturate poate fi oxidată selectiv la grupa carbonil, cu acid cromic.

Pe această cale se obţine acetofenonă din etilbenzen.

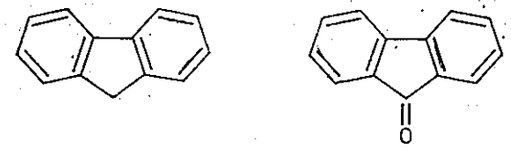
$$C_6H_5-CH_2-CH_3 \longrightarrow C_6H_5-CO-CH_3$$

Prin oxidarea tetralinei se obţine α-tetralona.

Tetralină — α-Tetralonă

Oxidarea în poziţie benzilică, de ex. oxidarea tetralinei la α-tetralonă, se poate realiza şi prin oxidare cu aer, în fază lichidă şi catalizatori de Co sau Mn, după metoda descrisă la punctul a.

Oxidarea fluorenului duce la fluorenonă.


Fluoren — Fluorenonă

Oxidarea toluenului la benzaldehidă pe căile menţionate înainte este greu de realizat, din cauza oxidării rapide a aldehidei la acidul benzoic.

$$C_6H_5-CH_3 \longrightarrow C_6H_5-CH=O \longrightarrow C_6H_5-COOH$$

Pentru a preîntîmpina oxidarea benzaldehidei formate se recurge la blocarea ei pe măsură ce se formează, prin transformare într-un compus funcţional, din care prin hidroliză se poate pune apoi în libertate. Se obţin rezultate bune prin oxidarea toluenului (sau a compuşilor substituiţi ai toluenului) cu CrO_3 în prezenţă de anhidridă acetică, cu care aldehida formează un acetat, care este stabil la oxidare.

$$C_6H_5-CH_3 \xrightarrow[(CH_3CO)_2O]{CrO_3} C_6H_5-CH(OCOCH_3)_2 \xrightarrow{H_2O} C_6H_5-CH=O$$

c. Oxidarea alchenelor

$$R_2C=CHR \longrightarrow R_2C=O + R-CH=O$$

Condiţii: ozon, agenţi oxidanţi (CrO_3, $NaIO_4$ + $KMnO_4$)

Oxidarea alchenelor duce la aldehide sau cetone, în funcţie de structura alchenei. Despre condiţiile şi mersul reacţiilor de oxidare, v. § 7.6.1.H.

B. Din acetilene prin hidratare

$$R-C\equiv C-R \longrightarrow R-CO-CH_2-R$$

Condiţii: cataliză acidă

Acetilena adiţionează apă, în prezenţă de catalizatori de mercur, dînd acetaldehidă (v. § 8.6.1.D). Acetilenele superioare reacţionează cu apa în cataliză acidă, dînd cetone; acetilenele terminale dau metil-cetone.

$$R-C\equiv CH \longrightarrow R-\underset{\underset{OH}{|}}{C}=CH_2 \longrightarrow R-CO-CH_3$$

Acetaldehida formată prin hidratarea acetilenei în prezenţă de sulfat mercuric conţine urme de mercur şi de aceea utilizarea ei la fabricarea alcoolului (sau acidului acetic) alimentar este interzisă. O metodă care evită utilizarea sărurilor de mercur constă în adiţia alcoolului metilic la acetilenă în prezenţă de KOH, la 160°, şi hidroliza eterului metil-vinilic cu acizi diluaţi.

$$HC\equiv CH + CH_3OH \longrightarrow CH_2=CH-OCH_3 \longrightarrow CH_3-CH=O + CH_3OH$$

Din acetilene marginale se pot obţine aldehide prin hidroborare la trivinilborani, urmată de oxidarea acestora cu apă oxigenată în mediu alcalin (v. § 7.6.1.G şi 18.3.1.B).

$$R-C\equiv CH + (BH_3)_2 \longrightarrow (R-CH=CH)_3B \longrightarrow [R-CH=CH-OH] \longrightarrow$$
$$\longrightarrow R-CH_2-CHO$$

C. Din alcooli prin oxidare (v. § 18.6.B).

$$R-CH_2-OH \longrightarrow \underset{\text{Aldehidă}}{R-CH=O}$$

$$R_2CH-OH \longrightarrow \underset{\text{Cetonă}}{R_2C=O}$$

Oxidarea alcoolilor la compuşi carbonilici (aldehide sau cetone) constituie una din cele mai importante metode de sinteză ale compuşilor carbonilici. Detaliile acestei reacţii au fost discutate în cadrul reacţiilor alcoolilor (v. § 18.6.B).

D. Din compuşi halogenaţi geminali prin hidroliză

$$R-CHCl_2 \longrightarrow R-CH=O + 2\ HCl$$

$$R-CCl_2-R \longrightarrow R-CO-R + 2\ HCl$$

Condiţii: mediu acid (H_2SO_4) sau bazic (KOH)

Hidroliza compuşilor halogenaţi cu halogeni geminali are loc în prezenţă de baze sau de acizi. Reacţia prezintă interes în cazul în care compusul dihalogenat este uşor accesibil. Pe această cale se obţine benzaldehidă, la scară industrială, deoarece clorura de benziliden este un compus uşor accesibil prin clorurarea toluenului (v. § 17.3.2.A).

$$C_6H_5-CH_3 \xrightarrow{Cl_2} C_6H_5-CHCl_2 \xrightarrow{H_2O} C_6H_5-CH=O$$

E. Din acizi şi derivaţi funcţionali ai acizilor prin reducere. Sinteze de aldehide

$$R-C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow X\end{matrix} \xrightarrow{red.} R-C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{matrix}$$

$$X = Cl,\ NR_2$$

Acizii şi esterii acizilor carboxilici dau la reducere alcooli primari. Oprirea reacţiei de reducere la stadiul de aldehidă se realizează în următoarele variante experimentale:

a. Reducerea parţială a clorurilor acide

$$R-COCl + H_2 \longrightarrow R-CH=O + HCl$$

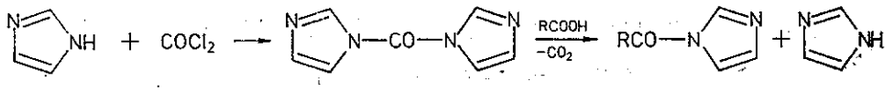
Reducerea catalitică a clorurilor acide cu hidrogen molecular, în prezenţa unui catalizator de paladiu otrăvit cu sulf, are loc prin încălzire în xilen la fierbere (circa 135°) (metoda Rosenmund, 1918).

b. Reducerea cu hidruri a amidelor disubstituite

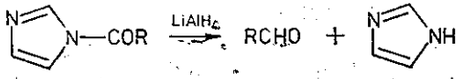
$$R-CO-N\begin{matrix}\nearrow R'\\ \searrow R'\end{matrix} \longrightarrow R-CH=O + HN\begin{matrix}\nearrow R'\\ \searrow R'\end{matrix}$$

Amidele substituite la azot cu substituenţi voluminoşi pot fi reduse la aldehide cu hidrură de litiu şi aluminiu (F. Weigand, 1952).

c. O variantă a acestei reacţii constă în tratarea acidului cu N,N'-carbonil-diimidazol (preparat din imidazol şi fosgen) în eter şi reducerea directă a amestecului cu $LiAlH_4$ (H. A. Staab, 1962).



Imidazol Carbonil-diimidazol



d. Reducerea clorurilor acide şi a amidelor pînă la stadiul de aldehidă se poate realiza uneori, cu rezultate bune, prin utilizare de hidruri mai puţin reactive ca de ex. hidrura de litiu-alcoxialuminiu, $LiAl(OR)_3H$ sau $LiAl(OR)_2H_2$ în care R = etil sau terţ-butil.

$$R-CO-NR'_2 \xrightarrow{LiAl(OR)_2H_2} R-CH=O + R'_2NH$$

F. Din compuşi organo-magnezieni şi derivaţi funcţionali ai acizilor carboxilici

a. Reacţia cu esteri, cloruri acide şi amide

$$R-\underset{\underset{Y}{|}}{\overset{\overset{O}{\|}}{C}} + R'MgX \longrightarrow R-\underset{\underset{Y}{|}}{\overset{\overset{OMgX}{|}}{C}}-R' \longrightarrow R-CO-R' + MgXY$$

Y = Cl, RO, NR_2; X = Cl, Br

Reacţia compuşilor organo-magnezieni cu esteri sau cu cloruri ale acizilor carboxilici poate fi oprită la stadiul de compus carbonilic prin utilizarea unor condiţii experimentale adecuate care să împiedice reacţia compusului carbonilic format cu excesul de compus organo-magnezian (reacţie care duce la formare de alcooli terţiari, v. § 18.3.1.G).

O variantă experimentală constă în adăugarea compusului organo-magnezian în soluţia de ester sau de clorură acidă, astfel ca să nu existe exces de compus organo-magnezian în amestecul de reacţie. În altă variantă se adaugă în soluţia compusului organo-magnezian clorură de cadmiu, $CdCl_2$, care transformă compusul organo-magnezian în compus organo-cadmic. Acesta este mai puţin reactiv şi nu reacţionează cu compusul carbonilic.

$$C_6H_5-COOR + CH_3CdCl \longrightarrow C_6H_5-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{OR}{|}}{C}}-OCdCl \longrightarrow C_6H_5-CO-CH_3 + CdCl(OR)$$

(CH_3MgBr + $CdCl_2$)

Esterii acidului formic şi esterii ortoformici dau cu compuşi organo-magnezieni, aldehide.

$$RMgX + HC(OR)_3 \longrightarrow R-CH(OR)_2 \longrightarrow R-CH=O$$

Ester ortoformic — Acetal — Aldehidă

Din ortoesteri se obţin cetone.

$$RMgX + R-C(OR)_3 \longrightarrow R_2C(OR)_2 \longrightarrow R-CO-R$$

Ortoester — Cetal — Cetonă

Amidele N,N-disubstituite dau cu compuşi organo-magnezieni, cetone.

$$R-CO-NR_2 + R'MgX \longrightarrow R-\underset{\underset{R'}{|}}{\overset{\overset{OMgX}{|}}{C}}-NR_2 \longrightarrow R-CO-R' + HNR_2 + MgX(OH)$$

Adiţia de compuşi organo-magnezieni la dimetilformamidă duce la aldehide.

$$HCO-N(CH_3)_2 + RMgX \longrightarrow R-CH\begin{matrix}OMgX\\N(CH_3)_2\end{matrix} \longrightarrow$$

Dimetilformamidă

$$\longrightarrow R-CH=O + HN(CH_3)_2 + MgX(OH)$$

b. Reacţia acizilor cu metil-litiu. Metilcetone

$$R-COOH + 2\ CH_3Li \longrightarrow R-CO-CH_3 + CH_4 + 2\ LiOH$$

Metil-litiul formează cu acidul carboxilic o sare de litiu; se degajă metan. Sarea de litiu, solubilă în eter, reacţionează cu o nouă moleculă de metil-litiu formînd, prin adiţie la grupa carbonil a acidului sarea de litiu a unui diol geminal, insolubilă, stabilă. Prin tratarea acesteia cu acizi mineral se formează metilcetona.

$$R-COOH + CH_3^-\ Li^+ \longrightarrow CH_4 + R-COO^-\ Li^+$$

$$R-\underset{\underset{O}{\|}}{\overset{\overset{O}{\|}}{C}}-O^-\ Li^+ + CH_3^-\ Li^+ \longrightarrow R-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{OLi}{|}}{C}}-OLi \xrightarrow{H^+} R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$$

G. Din sărurile de calciu ale acizilor carboxilici

$$\left.\begin{matrix}R-COO\\R-COO\end{matrix}\right]Ca \longrightarrow R-CO-R + CaCO_3$$

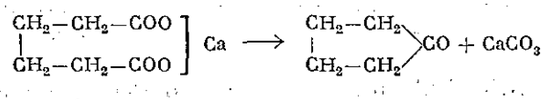
Condiţii: distilare uscată, sau catalitic, 400—450°

Distilarea uscată a sărurilor de calciu ale acizilor carboxilici conduce la cetone (W. Vislicenus, 1885).

Din acetat de calciu se obţine acetonă.

$$(CH_3-COO)_2Ca \longrightarrow CH_3-CO-CH_3 + CaCO_3$$

Din sărurile acizilor 1,6 şi 1,7-dicarboxilici se obţin cetone ciclice.

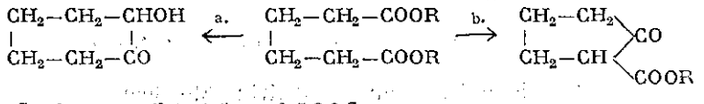


Reacţia poate fi condusă şi catalitic. În acest caz se trec vapori ai acidului peste carbonat de calciu sau bariu sau peste oxid de toriu, ceriu, zirconiu etc., la 350—400°.

Pentru sinteze de aldehide se supune distilării uscate un amestec al sării acidului respectiv cu formiat de calciu sau se trece amestecul de acizi peste catalizatorii oxidici (toriu, zirconiu).

$$CH_3COOH + HCOOH \longrightarrow CH_3-CH=O + CO_2 + H_2O$$

H. Cetone ciclice din esterii acizilor dicarboxilici prin condensare aciloinică sau condensare Dieckmann



a. Condensare aciloionică, v. § 5.3.3.C.

b. Condensare Dieckmann, v. § 5.3.3.B.

I. Sinteze de cetone prin reacţii Friedel-Crafts

a. Reacţia hidrocarburilor aromatice cu cloruri acide

$$Ar-H + R-COCl \longrightarrow Ar-CO-R + HCl$$

Condiţii: $AlCl_3$, $AlBr_3$ (1,1 mol la 1 mol RCOCl)

Reacţia hidrocarburilor aromatice cu cloruri acide este una din metodele cele mai importante de sinteză ale cetonelor aromatice.

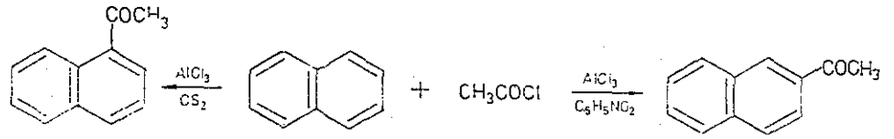
$$C_6H_6 + CH_3-COCl \longrightarrow \underset{\text{Acetofenonă}}{C_6H_5-CO-CH_3} + HCl$$

$$C_6H_6 + C_6H_5-COCl \longrightarrow \underset{\text{Benzofenonă}}{C_6H_5-CO-C_6H_5} + HCl$$

Reacţia are aplicaţii vaste. Pot servi drept componente aromatice, în afară de benzen, alchilbenzeni, hidrocarburi aromatice cu inele condensate, compuşi aromatici substituiţi cu substituenţi care activează nucleul

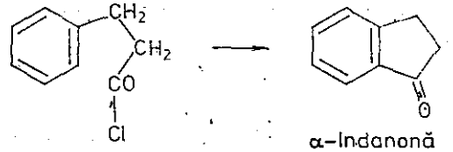
(fenoli şi derivaţi, amine acilate), compuşi halogenaţi; nu dau această reacţie inelele benzenice dezactivate prin grupe NO_2, COOH etc.

Naftalina reacţionează cu clorura de acetil în poziţia α sau β, în funcţie de condiţiile de lucru (v. § 12.2.D.a).

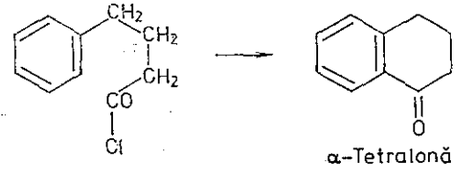


Clorurile acizilor aromatici cu grupa carboxil în catena laterală dau, prin reacţie Friedel-Crafts intramoleculară, cetone ciclice.

Din acidul fenilpropionic (hidrocinamic) se obţine indanonă.



Prin ciclizarea acidului γ-fenilbutiric se obţine tetralona (v. şi § 12.2.B).



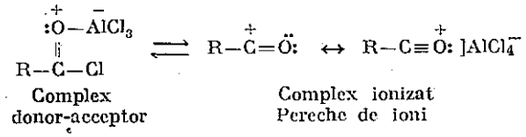
Fosgenul, clorura acidului carbonic, reacţionează cu hidrocarburile aromatice în două etape:

$$C_6H_6 + Cl-CO-Cl \longrightarrow C_6H_5-COCl \xrightarrow{C_6H_6} C_6H_5-CO-C_6H_5$$

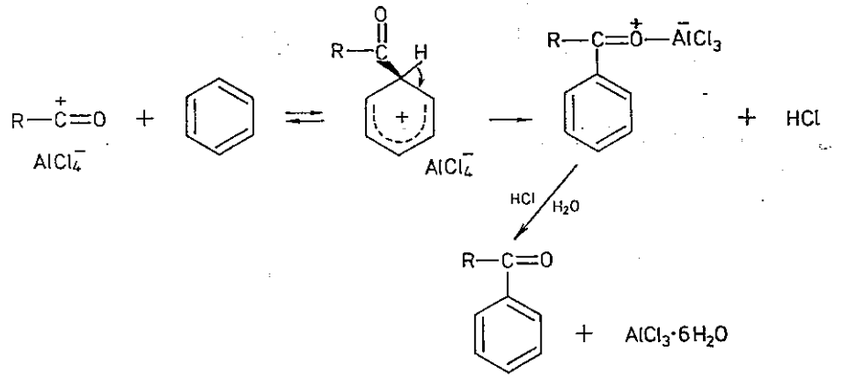
Pentru sinteze de aldehide se utilizează un amestec de CO şi HCl (reacţie Gattermann-Koch, 1897), clorura de formil, HCOCl, neputînd fi izolată.

$$C_6H_6 + CO + HCl \longrightarrow C_6H_5-CHO$$

Mecanism de reacție. Reacția clorurilor acide cu hidrocarburi aromatice, catalizată de clorura de aluminiu, este o reacție de substituție electrofilă aromatică. Agentul electrofil, format în reacția dintre clorura acidă și clorura de aluminiu, poate fi formulat ca un *complex donor-acceptor* în echilibru cu un *complex ionizat* (pereche de ioni).

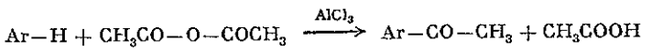


Complexul donor-acceptor se formează prin participarea orbitalului vacant al aluminiului și a electronilor neparticipanți ai oxigenului carbonilic. Acest tip de complex predomină în dizolvanți cu constantă dielectrică mică. În solvenții cu constantă dielectrică mare predomină complexul ionizat. Ionul de aciliu din perechea de ioni este agentul electrofil de acilare propriu-zis.

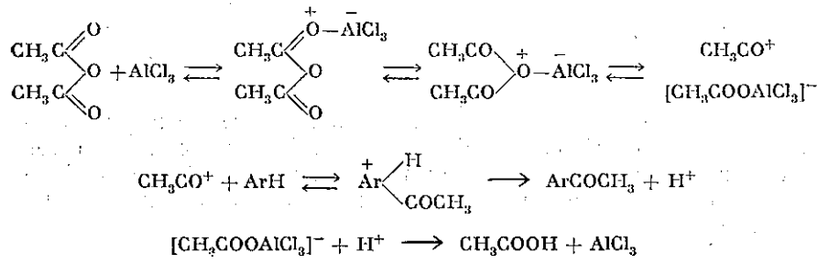


Grupa carbonil formează cu clorura de aluminiu un complex stabil, insolubil în dizolvanții obișnuiți ai acestei reacții (hidrocarburi, CS_2), și care la sfîrșitul reacției se descompune în componente prin tratare cu acid clorhidric. Din acest motiv, în sinteze de cetone prin reacția Friedel Crafts se utilizează mai mult de un mol de clorură de aluminiu (un mol fiind blocat de compusul carbonilic format, excesul este necesar pentru a cataliza reacția).

b. Reacția hidrocarburilor aromatice cu anhidridele acizilor



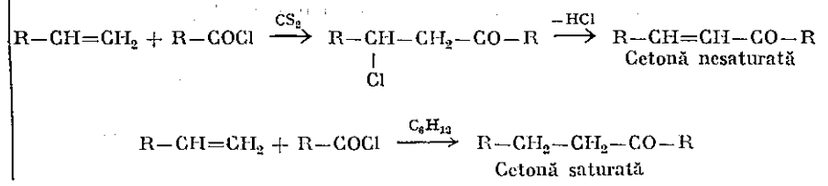
Hidrocarburile aromatice pot fi acilate și prin tratare cu anhidride ale acizilor carboxilici. Ionul de aciliu se formează în acest caz în reacția anhidridei cu $AlCl_3$.



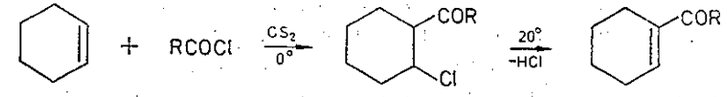
Anhidridele acizilor dicarboxilici reacționează în același mod. De ex. din anhidrida acidului ftalic și benzen, în prezență de $AlCl_3$, se obține acidul benzofenon-*o*-carboxilic (prin a cărui ciclizare se formează antrachinonă, v. § 12.3.B).

Din anhidridă succinică și benzen se obține acid benzoilpropionic (care poate fi transformat în tetralonă, v. § 12.2.B).

c. Reacția alchenelor cu cloruri acide

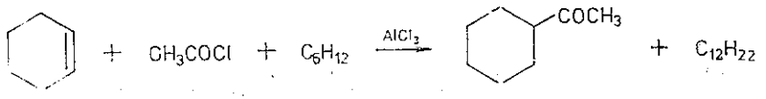


Adiția clorurilor acide la alchene are loc în prezență de catalizatori electrofili ca de ex. $ZnCl_2$ sau $AlCl_3$. În soluție de sulfură de carbon, la 0°, se obțin clorcetone alături de cetone nesaturate (J. Kondakov, 1894; S. Krapivin; G. Darzens, 1910). Prin eliminarea de acid clorhidric (tratare cu amine terțiare) clorcetonele trec în cetone nesaturate. De ex. ciclohexena dă la tratare cu clorură de acetil în prezență de $AlCl_3$ următoarele cetone:

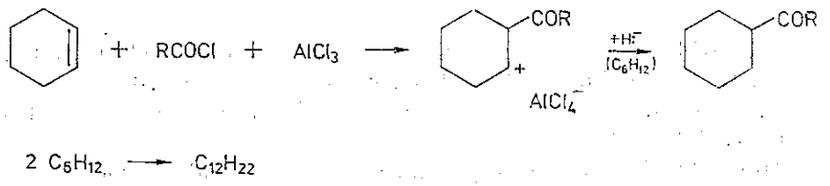


Acilarea reductivă. Dacă la adiția clorurii acide la alchenă se utilizează ca solvent o hidrocarbură saturată, de ex. ciclohexan sau eter de

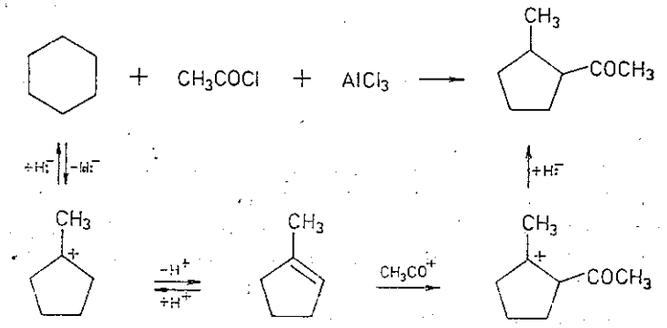
petrol (pentani), în locul cetonei nesaturate se formează o cetonă saturată (C. D. Nenițescu, E. Ciorănescu, I. Cantuniari, 1932—1936).



Acilarea alchenelor cu clorura acidă decurge printr-un carbocation. Acesta poate reacționa cu anionul Cl^- dînd clorcetonă. În prezența unei hidrocarburi donoare de ion de hidrură, carbocationul intermediar se stabilizează prin extragere de ion de hidrură din dizolvant; rezultă cetona saturată.



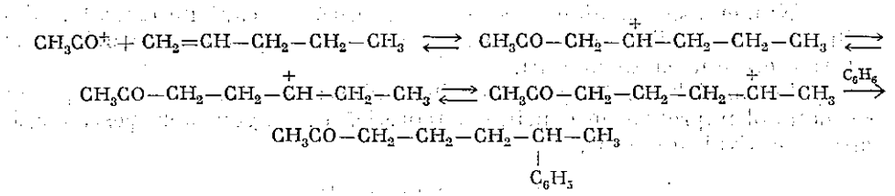
d. Reacția hidrocarburilor saturate cu cloruri acide, catalizată de clorura de aluminiu, este o reacție mai complexă (C. D. Nenițescu, I. Cantuniari, C. N. Ionescu, 1933). Ciclohexanul dă cu clorura de acetil, în prezența clorurii de aluminiu, acetil-metilciclopentan.

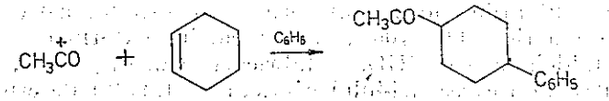


În cursul acestei reacții are loc o izomerizare a ciclohexanului la metilciclopentan (v. § 5.6.2.A). Reacția cu ionul de aciliu are loc în metilciclopentena formată în cursul reacțiilor de echilibru.

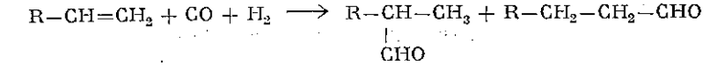
În reacțiile alchenelor cu catene mai lungi sau în cele ale cicloalchenelor, au loc migrări de ion de hidrură. La tratarea unei astfel de alchene cu clorură de acetil în prezență de benzen, carbocationii formați prin migrarea ionilor de hidrură concurează la captarea benzenului. În reacție se formează compuși în care grupa fenil se află în diferite poziții ale catenei

(dependent de stabilitatea carbocationului prezent în echilibru) (C. D. Nenițescu, I. Gavăt, A. Glatz).



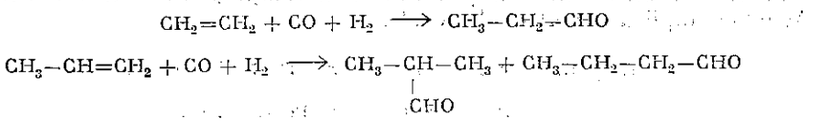


J. Hidroformilarea alchenelor. Sinteză oxo



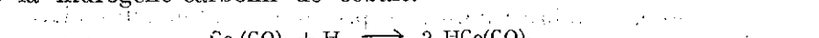
Condiții: catalizator $Co_2(CO)_8$; 120—140°, 150—200 at.

Aldehidele reacționează cu un amestec echimolecular de hidrogen și oxid de carbon, la încălzire la 120—140° și 150—200 at, în prezență de octacarbonil de cobalt, $Co_2(CO)_8$, dînd aldehide. Din etenă se obține propionaldehidă; din propenă rezultă un amestec de aldehidă butirică și aldehidă izobutirică.

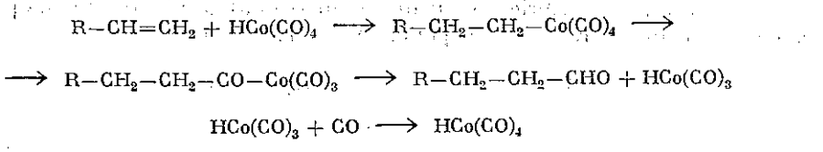


Numeroase olefine reacționează în acest mod. Reacția se utilizează pentru obținerea a variate aldehide pe scară industrială.

Mecanism de reacție. În prima etapă, octacarbonilul de cobalt se reduce la hidrogeno-carbonil de cobalt.



Acesta se adiționează la alchenă formînd un alchil-cobalt-tetracarbonil care se izomerizează într-un acil-cobalt-tricarbonil. Sub acțiunea hidrogenului acesta se scindează în aldehidă și un carbonil inferior de cobalt, care reacționează cu oxidul de carbon regenerînd catalizatorul.



24.4. METODE INDUSTRIALE PENTRU UNII TERMENI REPREZENTATIVI

Numeroase aldehide şi cetone se fabrică la scară industrială, fiind utilizate ca materii prime pentru fabricare de alte produse (alcooli, acizi, esteri etc.) sau ca dizolvanţi.

Formaldehida, CH_2O, se obţine industrial prin trecerea vaporilor de metanol împreună cu cantitatea teoretică de oxigen (aer) peste catalizator de oxid de cupru.

$$CH_3OH \longrightarrow CH_2O + H_2$$

Oxigenul arde hidrogenul format, menţinînd astfel temperatura optimă de reacţie (500—700°), fără încălzire exterioară.

Acetaldehida, CH_3CHO, se fabrică în cantităţi mari, fiind materie primă pentru fabricarea acidului acetic, a acetatului de etil, a etanolului şi a numeroşi alţi produşi de tonaj mai mic. Acetaldehida se obţine industrial prin adiţia apei la acetilenă în prezenţă de catalizator de sulfat de mercur (reacţie Cucerov; v. § 8.6.1.D).

$$HC{\equiv}CH + H_2O \longrightarrow CH_3CHO$$

Aldehidele cu trei şi patru atomi de carbon se obţin prin sinteze oxo, din alchenele cu un atom de carbon mai puţin în moleculă, oxid de carbon şi hidrogen, în prezenţă de catalizatori de $Co_2(CO)_8$, la 120—140° şi 150—200 at. Utilizarea unor săruri de iridiu drept catalizator face ca reacţia să decurgă la presiuni mici (v. § 26.4).

O altă metodă industrială pentru obţinerea acetaldehidei este reacţia Wacker. Ea constă în oxidarea etenei în soluţie apoasă în prezenţă de cantităţi catalitice de $PdCl_2$ şi $CuCl_2$, la temperatura camerei. Procedeul Wacker implică următoarele reacţii:

$$CH_2{=}CH_2 + PdCl_2 + H_2O \longrightarrow CH_3CHO + Pd + 2\ HCl$$

$$Pd + 2\ CuCl_2 \longrightarrow PdCl_2 + 2\ CuCl$$

$$2\ CuCl + 2\ HCl + 1/2\ O_2 \longrightarrow 2\ CuCl_2 + H_2O$$

$$CH_2{=}CH_2 + 1/2\ O_2 \longrightarrow CH_3CHO$$

Acetona se fabrică industrial prin procedeul de autoxidare a cumenului şi descompunerea hidroperoxidului de cumen, în cataliză acidă (procedeul fenol-acetonă, v. § 19.3.1.D).

$$C_6H_5{-}CH(CH_3)_2 \longrightarrow C_6H_5{-}\underset{\displaystyle OOH}{\underset{|}{C}}(CH_3)_2 \longrightarrow C_6H_5{-}OH + (CH_3)_2CO$$

Acetona se fabrică şi prin dehidrogenarea alcoolului izopropilic, accesibil prin hidratarea propenei (v. § 7.6.1.C.D).

$$CH_3{-}CH{=}CH_2 \longrightarrow CH_3{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}{-}CH_3 \longrightarrow CH_3{-}CO{-}CH_3$$

Metiletilcetona se obţine prin dehidrogenarea alcoolului butilic secundar, obţinut prin hidratarea butenelor (v. § 7.6.1.C.D).

$$\left.\begin{matrix} CH_3{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 \\ CH_3{-}CH{=}CH{-}CH_3 \end{matrix}\right\} \longrightarrow CH_3{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}{-}CH_3 \longrightarrow CH_3{-}CH_2{-}CO{-}CH_3$$

Ciclohexanona se fabrică prin dehidrogenarea ciclohexanolului sau prin oxidarea cu aer a ciclohexanului (v. § 24.3.A).

Acetofenona se fabrică prin oxidarea cu aer a etilbenzenului (v. § 24.3.A).

Benzaldehida se obţine industrial prin hidroliza clorurii de beziliden (v. § 11.8.B şi 17.3.2.A).

24.5. PROPRIETĂŢI FIZICE

Primul termen al seriei aldehidelor, formaldehida, este un gaz; termenii superiori şi cetonele sînt substanţe lichide sau solide (tabela 24.1).

Tabela 24.1

Constante fizice ale unor compuşi carbonilici

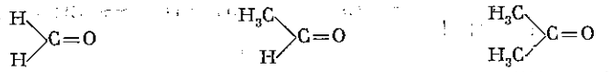
		p.t., °C	p.f., °C
Aldehide			
Formaldehidă	CH_2O	−92	−19
Acetaldehidă	CH_3CHO	−120	+20,8
Propionaldehidă	CH_3CH_2CHO	−81	48
Butiraldehidă	$CH_3(CH_2)_2CHO$		75
Izobutiraldehidă	$(CH_3)_2CHCHO$		63
Benzaldehidă	C_6H_5CHO	−26	179,5
Cetone			
Acetonă	CH_3COCH_3	−94,9	56,2
Metiletilcetonă	$CH_3COCH_2CH_3$	−86	79,2
Pinaconă	$(CH_3)_3CCOCH_3$		106
Ciclopentanonă	$(CH_2)_4 > CO$	−58,2	130,6
Ciclohexanonă	$(CH_2)_5 > CO$	−40,5	156,7
Acetofenonă	$C_6H_5COCH_3$	+19,7	202,3
Benzofenonă	$C_6H_5COC_6H_5$	49,27	307

Primii termeni ai ambelor serii sînt solubili în apă, dar solubilitatea scade cu creşterea masei moleculare. Formaldehida şi acetaldehida au miros dezagreabil; multe aldehide şi cetone au mirosuri plăcute, caracteristice, fiind utilizate în parfumerie.

Spectre IR. Prezenţa grupei carbonil se manifestă printr-o absorbţie intensă în intervalul 1 650—1 850 cm^{-1}. Frecvenţa vibraţiilor grupei carbonil depinde de constanta de forţă a legăturii C=O.

Factorii care determină modificări ale constantei de forţă sînt: efecte electronice (*I* şi *E*), efecte electrice de cîmp şi efecte sterice.

Grupele alchil, respingătoare de electroni, favorizează structura dipolară; ordinul legăturii scade, constanta de forţă se micşorează şi odată cu ea şi frecvenţa vibraţiei.

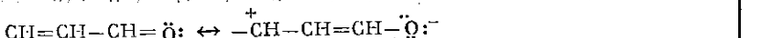


1 750 1 745 1 718 cm^{-1}

Grupele atrăgătoare de electroni, cu efect $-I$, favorizează structura carbonilică; ordinul legăturii creşte şi constanta de forţă şi frecvenţa vibraţiei se măresc (v. § 3.3.A).

1 770 – 1 790 1 827 cm^{-1}

În cazul grupelor alchenil, alchinil şi aril, efectul $-I$ este dominat de efectul conjugării



şi ca urmare are loc o scădere a frecvenţei vibraţiei grupei carbonil.

$CH_2=CH-CH=O$	$HC\equiv C-CH=O$	$C_6H_5-CH=O$	
1 723	1 692	1 705	cm^{-1}

Efectul electric de cîmp poate avea loc în molecule în care grupa carbonil este dispusă spaţial la o distanţă relativ mică de o altă grupă polară, de ex. în compuşii α-halogenocarbonilici.

Efectul steric se manifestă prin impunerea unei anumite configuraţii, prin inhibarea conjugării sau prin tensiunea din cicluri.

Efectele menţionate sînt cumulative şi frecvenţa înregistrată este o rezultantă a acestor efecte.

În aldehidele alifatice $\nu_{C=O}$ este de 1 730—1 740 cm^{-1}, iar în cele aromatice $\nu_{C=O}$ este de aproximativ 1 700 cm^{-1}.

CH_2O	CH_3CHO	C_2H_5CHO	C_6H_5CHO	α-$C_{10}H_7CHO$	β-$C_{10}H_7CHO$	
1 750	1 730	1 737	1 705	1 700	1 702	cm^{-1}

Pentru aldehide este de asemenea caracteristică vibraţia ν_{OC-H} care produce două absorbţii la 2 720 şi 2 820 cm^{-1}.

În dialchilcetone $\nu_{C=O}$ este de 1 720 cm^{-1}, în arilalchilcetone de 1 690 şi în diarilcetone de 1 660—1 670 cm^{-1}.

CH_3COCH_3	$CH_3COC_6H_5$	$C_6H_5COC_6H_5$	
1 718	1 691	1 664	cm^{-1}

În cetonele ciclice vibraţia $\nu_{C=O}$ variază cu mărimea ciclului: 1 788 cm^{-1} în ciclobutanonă, 1 746 cm^{-1} în ciclopentanonă şi 1 715 cm^{-1} în ciclohexanonă.

Spectre RMN. Protonul grupei aldehidice, foarte dezecranat din cauza structurii polare a grupei carbonil, dă semnal la δ 9,20—10,10 ppm. În aldehide şi cetone este caracteristică dezecranarea protonilor din poziţia α, ilustrată prin următoarele exemple:

CH_3-CHO	CH_3-CH_2-CHO	
2,18	1,13 2,46	(δ, ppm)
$CH_3-CO-CH_3$	$CH_3-CH_2-CO-CH_3$	
2,09	1,05 2,47 2,09	(δ, ppm)
$CH_3-CO-C_6H_5$	$CH_3-CH_2-CO-C_6H_5$	
2,55	1,18 2,92	(δ, ppm)

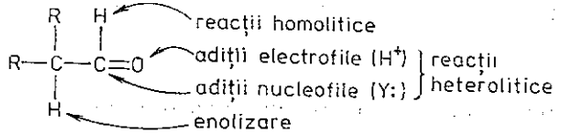
Spectre UV. Grupa carbonil prezintă două benzi de absorbţie în UV: o bandă de intensitate mare ($\varepsilon = \sim 10\,000$) la λ aprox. 185 nm, atribuită unei tranziţii $\pi \rightarrow \pi^*$, şi o bandă de intensitate mică ($\varepsilon = \sim 15$) la λ aprox. 275 nm, atribuită unei tranziţii $n \rightarrow \pi^*$ (v. şi § 3.3.B).

Cetonele conjugate cu un sistem nesaturat (cetone α, β-nesaturate sau aromatice) au cele două benzi deplasate spre lungimi de undă mai mari; conjugarea are deci efect batocrom. Astfel, oxidul de mezitil, $(CH_3)_2C=CH-CO-CH_3$, prezintă absorbţii la λ_{max} 225 nm ($\varepsilon = 13\,000$) şi 324 nm ($\varepsilon = 43$).

Substituţia în poziţia α cu un atom cu electroni neparticipanţi (N, O, halogen) are un slab efect batocrom asupra tranziţiei $\pi \rightarrow \pi^*$ şi un puternic efect hipsocrom asupra tranziţiei $n \rightarrow \pi^*$. Efecte asemănătoare asupra tranziţiilor manifestă şi dizolvanţii cu polaritate mare.

24.6. REACŢII ALE COMPUŞILOR CARBONILICI

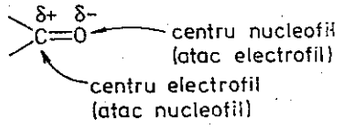
Reacţiile caracteristice ale compuşilor carbonilici sînt reacţii ale grupei carbonil şi reacţii ale poziţiei α faţă de grupa carbonil. Aldehidele dau unele reacţii specifice în care este implicat atomul de hidrogen aldehidic.



24.6.1. REACŢII ALE GRUPEI CARBONIL

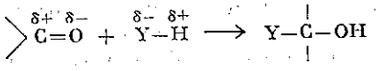
Adiţii nucleofile. Grupa carbonil este polarizată, avînd electronii legăturii duble deplasaţi spre atomul de oxigen, mai electronegativ decît atomul de carbon. Atomul de carbon, sărăcit în electroni, are polaritate

pozitivă şi caracter slab electrofil (acid Lewis). El are afinitate pentru reactanţi nucleofili (baze Brönsted sau baze Lewis). Atomul de oxigen, cu densitate mărită de electroni şi polaritate negativă (bază Lewis), are afinitate pentru protoni sau specii electrofile, deficitare în electroni (acizi Brönsted sau acizi Lewis).



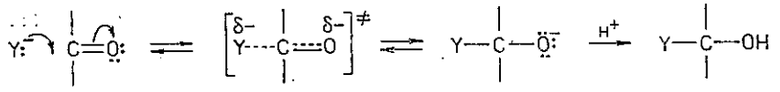
Adiţiile la grupa carbonil sînt adiţii nucleofile. Ele se caracterizează prin faptul că etapa esenţială a reacţiei (determinantă de viteză) este formarea legăturii σ între atomul de carbon carbonilic şi reactantul nucleofil, Y:. (În adiţiile electrofile, caracteristice pentru legăturile duble şi triple, C=C şi C≡C, etapa esenţială este formarea legăturii σ între reactantul electrofil E^+ şi atomul de carbon al legăturii nesaturate).

La adiţia unui reactant Y—H, particula negativă, Y^-, se leagă de carbon iar cea pozitivă, H^+, de atomul de oxigen.

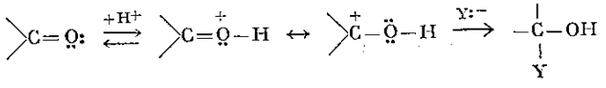


Ca orice reacţie de adiţie la un sistem nesaturat, adiţia nucleofilă la grupa carbonil are două etape: fixarea reactantului nucleofil Y: şi protonarea. În funcţie de ordinea în care se succed cele două etape, se disting două mecanisme generale:

1. Atacul nucleofilului urmat de protonare



2. Protonare urmată de atacul nucleofilului



Reacţionează după mecanismul *1* nucleofili ionici, baze Brönsted, cu sarcină negativă, HO^-, RO^-, NC^-, carbanioni (din compuşi organo-

magnezieni sau anioni enolat), ioni de hidrură. Reacţionează după mecanismul *2* reactanţi acizi, HX, RCOOH sau nucleofili slabi ca H_2O, ROH, unii derivaţi ai amoniacului (v. acolo), în cataliză acidă. Protonarea prealabilă are ca efect mărirea caracterului electrofil (pozitivarea carbonului prin participarea structurii limită de ion de hidroxicarboniu).

Reacţiile de adiţie nucleofilă au loc prin stări de tranziţie. Ele se aseamănă cu substituţiile nucleofile SN2 (mecanismul *1*) şi SN1 (mecanismul *2*), cu deosebirea că în substituţiile SN, reactantul nucleofil deplasează o grupare sau un atom sub formă de anion iar în reacţiile de adiţie nucleofilă reactantul nucleofil deplasează o pereche de electroni.

Aldehidele sînt mai reactive decît cetonele. În seria aldehidelor, reactivitatea scade în ordinea $CH_2O > CH_3CHO > C_6H_5CHO$, iar în seria cetonelor în ordinea $(CH_3)_2CO > C_6H_5COCH_3 > (C_6H_5)_2CO$. Compuşii carbonilici aromatici sînt mai puţin reactivi, în ambele serii, decît cei substituiţi cu grupe alchil; compusul cel mai reactiv este formaldehida.

Substituenţii grupei carbonil influenţează stabilitatea (termodinamic) şi reactivitatea (cinetic) moleculei compusului carbonilic prin efect electronic şi steric.

Grupele alchil, respingătoare de electroni, măresc densitatea de electroni la carbonul carbonilic micşorînd tendinţa acestuia de a accepta reactantul nucleofil; starea de tranziţie fiind defavorizată, viteza reacţiei scade. Substituenţii atrăgători de electroni au efect invers. Efectul poate fi inductiv ($-I$), de ex. în tricloracetaldehidă ($Cl_3C—CHO$) sau de conjugare, de ex. în benzaldehidă (v. adiţia apei).

Natura substituenţilor are rol hotărîtor şi asupra stabilităţii stării fundamentale a compusului carbonilic. Substituenţii alchil favorizează contribuţia structurii limită dipolare, stabilizînd centrul carbocationic prin acelaşi efect ca şi în cazul carbocationilor alchil (v. § 4.4). Stabilitatea carbocationilor scăzînd în seria secundar > primar > metil, este de aşteptat ca şi stabilitatea structurilor limită dipolare ale grupelor carbonil să scadă în ordinea dialchilcetone > alchilaldehide > formaldehidă.

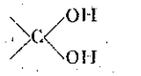
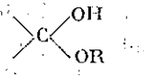
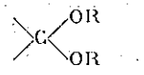
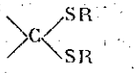
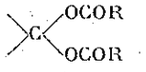
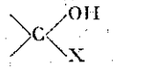
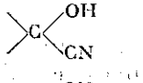
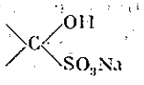
Contribuţia structurilor polare se manifestă în spectrele infraroşii prin micşorarea frecvenţei vibraţiei legăturii ν_{CO} la trecerea de la formaldehidă la aldehide, respectiv cetone (v. § 24.5).

Valorile entalpiilor de formare, ΔH_f^0, în stare standard, sînt cu aprox. 7 kcal · mol^{-1} mai mari la cetone decît la aldehidele izomere (CH_2O −26,0; CH_3CHO −39,7; CH_3CH_2CHO −45,5; $(CH_3)_2CO$ −51,9).

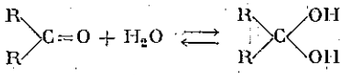
Despre stereochimia adiţiei la grupa carbonil v. § 16.6.

A. Adiţii de reactanţi nucleofili cu caracter acid

Prin adiţii de reactanţi polari acizi, în reacţii catalizate de acizi sau de baze, în funcţie de natura reactantului, se obţin derivaţi funcţionali ai compuşilor carbonilici. Unii din ei servesc pentru protejarea grupei carbonil sau ca intermediari în reacţii ulterioare.

Reactant		*Produs de reacție*	
Apa	H_2O		Hidrat (diol geminal)
Alcool	R—OH		Semicetali Semiacetali
Alcool	R—OH		Cetali Acetali
Tioli	R—SH		Tiocetali
Acizi	R—COOH		Acetați
Hidracizi	HX		α-Halohidrine α-Halogenoalcooli
Acid cianhidric	HCN		Cianhidrine α-Hidroxinitrili
Bisulfit de sodiu	HSO_3Na		α-Hidroxisulfonați Combinații bisulfitice

a. Adiția apei. Hidrați



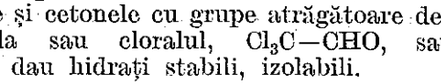
Condiții : cataliză acidă sau bazică

Prin adiția unei molecule de apă la grupa carbonil se obțin hidrați. Hidrații sînt dioli geminali, instabili, care pierd apa refăcînd grupa carbonil. Reacția de hidratare fiind reversibilă, poziția echilibrului depinde de stabilitatea termodinamică a compusului carbonilic în raport cu hidratul ei.

În soluție apoasă, la temperatura camerei, formaldehida este complet hidratată ; echilibrul este complet deplasat spre dreapta (K de ordinul 10^3). Acetaldehida și unele aldehide inferioare sînt hidratate aprox. 50 % (K aprox. 1). Benzaldehida și alte aldehide aromatice nu se hidratează practic deloc. Concentrația hidratului, la echilibru, scade pe măsură ce stabilitatea formei carbonilice crește (prin efect inductiv sau de conjugare, după cum s-a arătat în capitolul anterior).

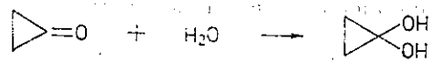
Existența hidraților, neizolabili, este pusă în evidență prin reacțiile de schimb izotopic al oxigenului carbonilic, în soluții apoase îmbogățite în izotopul ^{18}O. În molecula hidratului cei doi atomi de oxigen hidroxilici fiind echivalenți, în reacția de deshidratare există șanse practic egale de a elimina o moleculă de H_2O sau de $H_2{}^{18}O$; în primul caz ^{18}O rămîne încorporat în compusul carbonilic. Proporția de ^{18}O din compusul carbonilic se determină prin spectrometrie de masă.

Aldehidele și cetonele cu grupe atrăgătoare de electroni ca de ex. tricloracetaldehida sau cloralul, $Cl_3C—CHO$, sau hexacloracetona, $Cl_3C—CO—CCl_3$, dau hidrați stabili, izolabili.



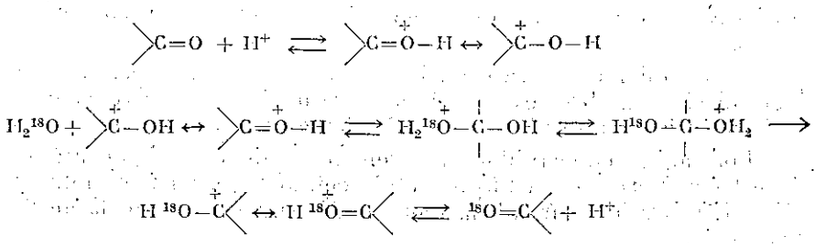
Eliminarea apei din hidratul de cloral (cristale, p.t. 57°) reușește numai la tratare cu acid sulfuric concentrat.

Cetonele ciclice în care formarea hidratului este însoțită de micșorarea tensiunii în ciclu dau hidrați stabili, din motive sterice. Ciclopropanona este stabilă sub forma hidratului ei.

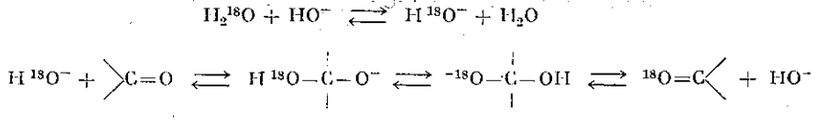


Datorită caracterului slab electrofil al carbonului carbonilic, adiția apei la pH 7 decurge lent. Viteza reacției este mărită în prezență de catalizatori acizi și bazici. Poziția echilibrului rămîne evident aceeași, catalizatorul accelerînd în egală măsură viteza reacțiilor în ambele sensuri (v. § 4.3.b).

În cataliză acidă reacționează carbonilul protonat, conjugat cu ionul de hidroxicarboniu, cu afinitate mărită față de reactantul nucleofil slab, molecula de apă. În reacția cu $H_2{}^{18}O$ au loc următoarele echilibre :



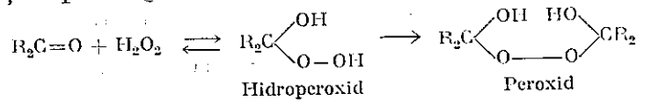
În cataliză bazică, grupa HO^- atacă carbonul grupei carbonil formînd un anion al hidratului care se protonează cu protonul apei, refăcînd catalizatorul bazic. În prezență de $H_2{}^{18}O$ are loc un preechilibru între $H_2{}^{18}O$ și HO^-.



Schimbul izotopic are loc şi în acest caz.

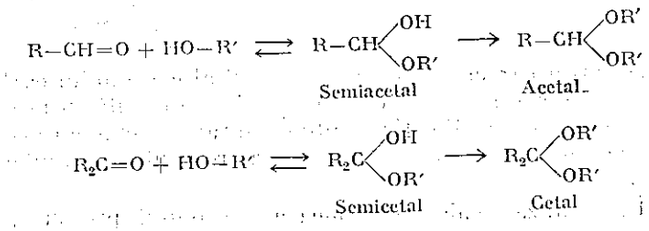
Deşi adiţia apei nu prezintă interes sintetic în sine, ea oglindeşte proprietăţile grupei carbonil şi particularităţile ce intervin în adiţiile la această grupare.

b. Adiţia apei oxigenate



Aldehidele şi cetonele dau la tratare cu apă oxigenată hidroperoxizi ai compuşilor carbonilici. În unele cazuri aceşti hidroperoxizi sînt izolabili (de ex. formaldehidă, acetaldehidă, cloral). În prezenţă de exces de aldehidă se formează peroxizi. Reacţia prezintă importanţă în varianta în care în locul apei oxigenate se utilizează peracizi (v. reacţia Baeyer-Villiger, § 24.6.2.B.c).

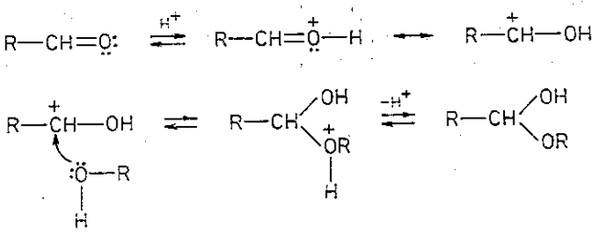
c. Reacţia cu alcooli. Acetali şi cetali



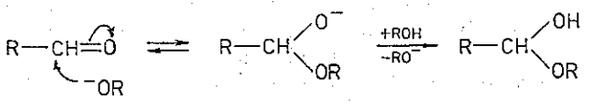
Prin adiţia unui mol de alcool la grupa carbonil a unei aldehide se obţin *semiacetali*; prin adiţia la cetone se obţin *semicetali*. Ca şi în cazul adiţiei apei, reacţia este reversibilă, şi semiacetalii sau semicetalii nu pot fi izolaţi.

Acetaldehida se găseşte, în soluţie etanolică, în echilibru cu semiacetalul ei; echilibrul este deplasat spre dreapta. La cetone, de ex. acetonă, poziţia echilibrului este mult deplasată spre stînga.

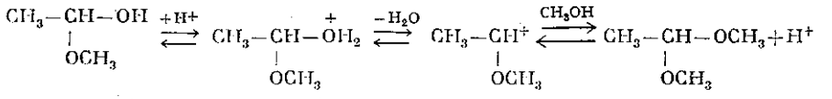
Formarea semicetalilor şi a semiacetalilor este catalizată de acizi şi de baze. Formarea semiacetatului acetaldehidei cu metanolul, în cataliză acidă, are loc prin adiţia metanolului (nucleofil slab) la acetaldehida protonată.



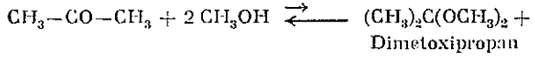
În cataliză bazică, în prezenţă de CH_3O^-, are loc adiţia nucleofilului bazic la grupa carbonil şi protonarea anionului semiacetalului cu protonul alcoolului; se reface catalizatorul.



Grupa hidroxil semiacetalică este mai reactivă decît hidroxilul unui alcool monohidroxilic normal. Cu exces de alcool, în cataliză acidă, semiacetalii trec în acetali iar semicetalii în cetali. Reacţia are mecanismul unei eterificări prin mecanism SN1.



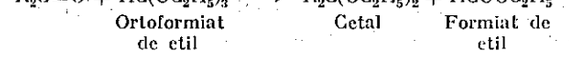
În cetalizarea cetonelor echilibrul este mult deplasat spre stînga.



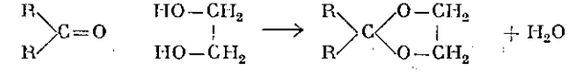
Dimetilcetalul acetonei, dimetoxipropanul, se formează la trecerea acetonei cu metanol peste un catalizator acid, la —20°. Scăderea temperaturii favorizează reacţia de cetalizare (exotermă) faţă de reacţia inversă, de hidroliză (endotermă). Chiar şi în aceste condiţii randamentul în cetal este de maximum 30%.

Cetalii şi acetalii sînt, spre deosebire de semicetali şi semiacetali, substanţe stabile, izolabile. Ei servesc pentru protejarea grupei carbonil. Hidroliza lor are loc numai în cataliză acidă, întocmai ca şi hidroliza eterilor.

Cetalii se obţin, de obicei, prin reacţii în care nu se formează apă, de ex. prin tratarea cetonei cu ester ortoformic sau ester ortosilicic.



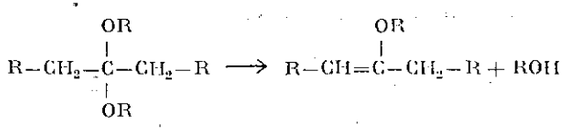
Cetali ciclici. Aldehidele şi cetonele reacţionează deosebit de uşor cu 1,2- sau 1,3-dioli, în cataliză acidă, dînd cetali ciclici cu inele de cinci sau de şase atomi, fără tensiune. Apa formată în reacţie este îndepărtată prin distilare azeotropică cu benzen. Mult utilizaţi sînt etilenglicolul şi 1,3-propandiolul.



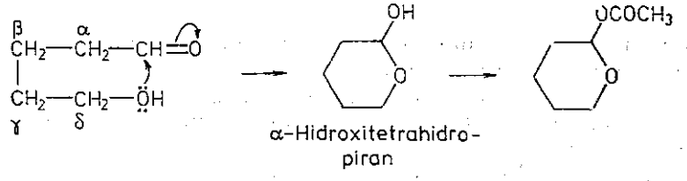
Reacţia de cetalizare, reversibilă şi exotermă ($\Delta H^0 = -19{,}0$ kcal · mol^{-1} la cetalizarea cu metanol a formaldehidei, —15,2 la acetaldehidă

şi −11,7 la acetonă) se află sub control termodinamic. Valoarea constantei de echilibru este dependentă de energia liberă de reacţie $\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0$. Factorul entropic, $T\Delta S^0$, defavorabil în cetalizările cu alcooli monohidroxilici (din trei molecule rezultă numai două) este compensat numai în reacţia aldehidelor de valoarea negativă mare a lui ΔH^0, determinînd semnul negativ pentru energia liberă de reacţie ΔG^0. La cetone ΔH^0 nu compensează în măsură suficientă valoarea $T\Delta S^0$ şi factorul entropic defavorabil predomină, deplasînd echilibrul reacţiei spre stînga. Situaţia se schimbă în cazul cetalizării cu un glicol. În acest caz variaţia entropiei este zero (din două molecule rezultă tot două) şi factorul entalpic, favorabil, este dominant.

Piroliza ceţalilor serveşte uneori pentru sinteze de enoleteri.



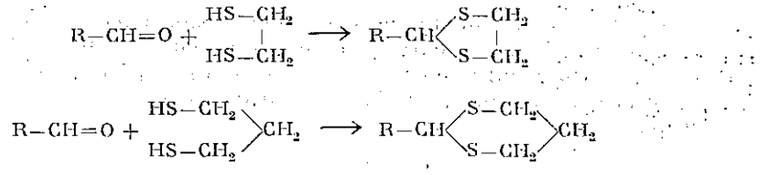
Hidroxialdehidele şi hidroxicetonele cu grupa hidroxil în poziţiile γ sau δ faţă de grupa carbonil, favorabile închiderii de cicluri fără tensiune, se cetalizează intramolecular, formînd semiacetali ciclici cu cicluri de cinci şi de şase atomi.



Cele două forme, aflate în echilibru, dau reacţiile caracteristice ale grupei carbonil şi ale grupei hidroxil, prin deplasarea echilibrului pe măsură ce una din forme se consumă în reacţie.

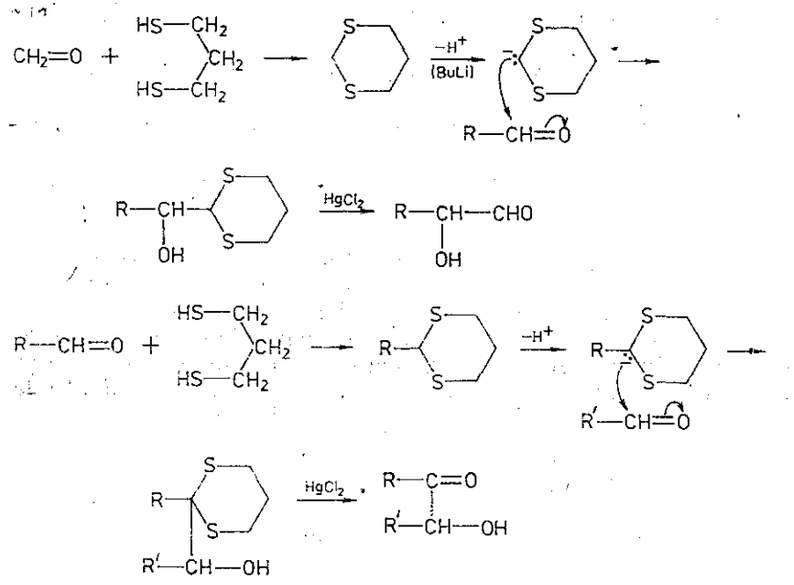
Cetalizarea intramoleculară joacă un rol esenţial în clasa zaharurilor, polihidroxialdehide şi polihidroxicetone naturale (v. cap. 34).

Tioacetali şi tiocetali. 1,2- şi 1,3-Ditiolii formează ditiocetali ciclici cu ciclu de cinci (ditiolani) şi de şase (ditiani).

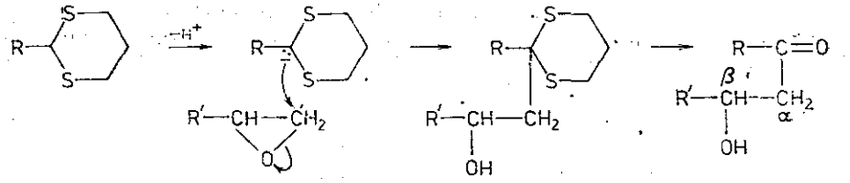


Atomul de hidrogen de la atomul de carbon al ciclului cuprins între cei doi atomi de sulf are caracter acid. Prin tratare cu baze tari, de ex. butil-litiu, se formează un carbanion. Acesta se adiţionează la grupa carbonil din aldehide, formînd un hidroxiderivat. Prin eliminarea

restului de dimercaptan (prin tratare cu $HgCl_2$ în soluţie de acetonitril-apă) se obţine o α-hidroxialdehidă (în cazul 1,3-ditianului nesubstituit) sau o α-hidroxicetonă (în cazul 1,3-ditianilor substituiţi în poziţia 2).

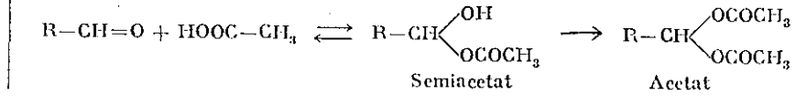


Prin condensarea anionilor ditianilor cu epoxizi se obţin β-hidroxicetone.



Cele două variante expuse mai sus constituie metode generale de sinteze de compuşi hidroxicarbonilici.

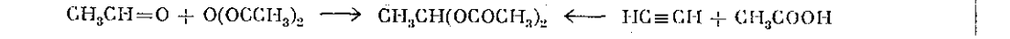
d. Reacţia cu acizi carboxilici şi anhidride de acizi



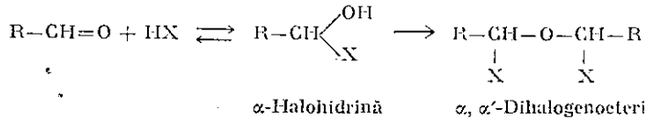
Acizii carboxilici se adiţionează la grupa carbonil dînd un semiacetat neizolabil care, într-o reacţie ulterioară, catalizată de mediul acid,

trece în acetatul compusului carbonilic. Reacţia decurge după mecanismul general de adiţie la grupa carbonil.

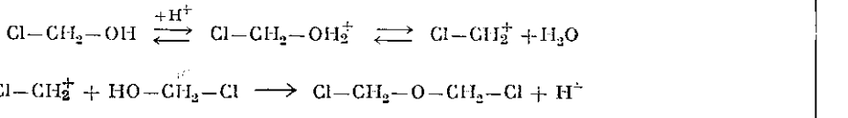
Din acetaldehidă şi acid sau anhidridă acetică se obţine acetatul acetaldehidei, identic cu produsul de adiţie al acidului acetic la acetatul de vinil sau la acetilenă (v. § 8.6.1.E).



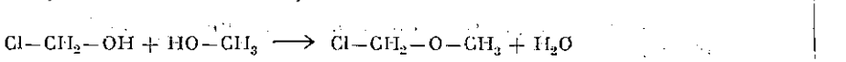
e. Reacţia aldehidelor cu hidracizi. α-Halohidrine



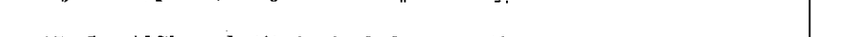
În reacţia aldehidelor cu acid clorhidric sau cu acid bromhidric (gazos, uscat) se formează α-halohidrine neizolabile, prin adiţia reversibilă a hidracidului la grupa C=O. Grupa OH protonată de acidul prezent, elimină H_2O şi carbocationul rezultat reacţionează cu grupa hidroxil a altei molecule dînd naştere la eteri α, α'-dihalogenaţi.



În prezenţă de metanol se obţin α-clormetileteri.



În α-halogenoeteri atomul de halogen este foarte reactiv. În prezenţă de apă se hidrolizează cu uşurinţă; cu compuşi organo-magnezieni reacţionează ca şi halogenurile de alil.

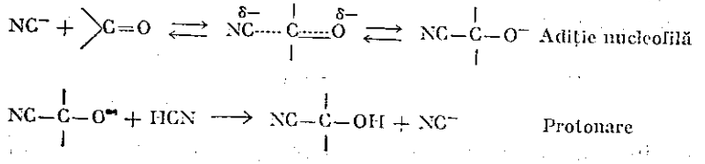


În prezenţă de $AlCl_3$ substituie inelul aromatic.

f. Adiţia acidului cianhidric. Cianhidrine

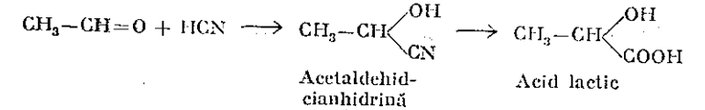
Aldehidele şi cetonele adiţionează acidul cianhidric în prezenţa catalitică a ionului cian, NC^-, reactantul nucleofil al reacţiei de adiţie. Reacţia are loc după mecanismul general *1* prin atac nucleofil urmat de

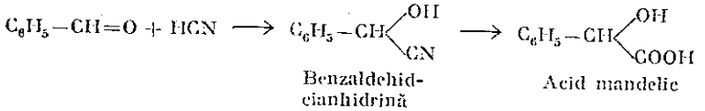
protonare. Acidul cianhidric serveşte, în etapa de protonare, ca furnizor de H^+ (prin transfer de protoni de la molecula covalentă de HCN la anionul cianhidrinei).

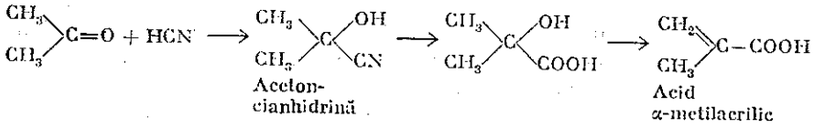


Ca şi celelalte reacţii de adiţie la grupa carbonil, şi adiţia acidului cianhidric este reversibilă. Echilibrul, în acest caz, este favorabil cianhidrinei.

Cianhidrinele sînt nitrili ai α-hidroxiacizilor. Prin hidroliza cianhidrinelor se obţin α-hidroxiacizi.

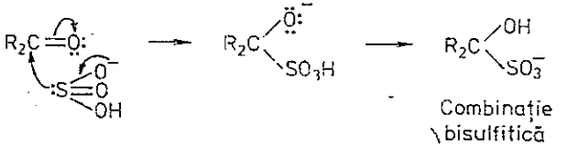






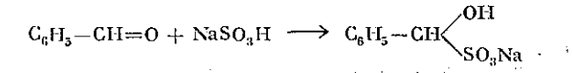
Pentru a evita lucrul cu acid cianhidric, toxic puternic, prepararea cianhidrinelor se realizează în practică prin tratarea cu H_2SO_4 sau HCl a unui amestec de KCN şi compus carbonilic.

g. Adiţia bisulfitului de sodiu. Combinaţii bisulfitice

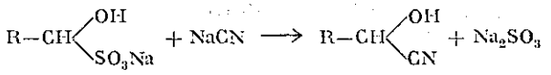


Aldehidele şi cetonele, cu excepţia cetonelor aromatice, dau la tratare cu soluţii apoase de bisulfit de sodiu ($NaHSO_3$), combinaţii bisulfitice. Formarea combinaţiilor bisulfitice are loc prin atacul nucleofil al atomului de sulf (nucleofil puternic) asupra atomului de carbon carbonilic.

Combinațiile bisulfitice sînt săruri ale unor acizi α-hidroxisulfonici, insolubile în dizolvanți organici, solubile în apă; în soluții concentrate se pot obține sub formă cristalizată. Combinația bisulfitică a benzaldehidei se separă cristalizată la agitarea unei soluții concentrate de bisulfit de sodiu cu benzaldehidă.

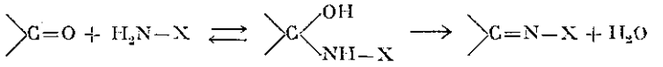


Combinațiile bisulfitice se utilizează pentru separarea compușilor carbonilici din amestec cu alte substanțe și pentru purificarea lor. Prin tratare cu acizi sau baze, combinațiile bisulfitice regenerează grupa carbonil; cu cianuri alcaline formează cianhidrine.



B. Reacții de condensare cu nucleofili cu caracter bazic. Derivați funcționali cu azot

Amoniacul și derivați ai amoniacului cu caracter nucleofil, cu formula generală $H_2\ddot{N}-X$, se condensează cu compușii carbonilici dînd produși de adiție-eliminare cu formula generală $>C=N-X$.

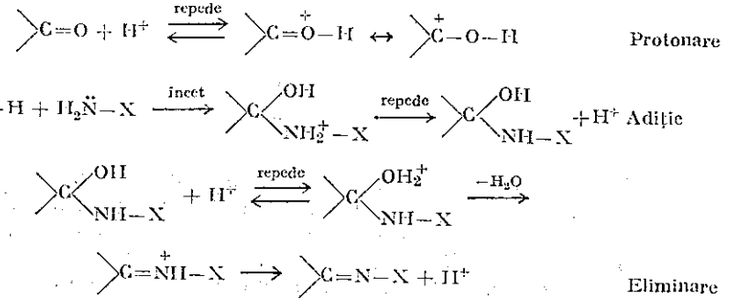


Reacțiile sînt reversibile. Produșii de condensare dau la hidroliză compusul carbonilic inițial, de aceea compușii formați astfel sînt considerați derivați funcționali ai grupei carbonil.

Se obțin pe această cale următoarele clase de compuși:

Reactant H_2N-X		*Produs de condensare*	
Amoniac	NH_3	$>C=NH$	Imină
Amină primară	H_2N-R	$>C=N-R$	Bază Schiff
Hidrazină	H_2N-NH_2	$>C=N-NH_2$	Hidrazonă
Fenilhidrazină	$H_2N-NH-C_6H_5$	$>C=N-NH-C_6H_5$	Fenilhidrazonă
Semicarbazidă	$H_2N-NHCONH_2$	$>C=N-NHCONH_2$	Semicarbazonă
Hidroxilamină	H_2N-OH	$>C=N-OH$	Oximă

Mecanism general. Cu excepția amoniacului, care se adiționează direct la grupa carbonil, derivații amoniacului, H_2N-X, mai puțin bazici și mai puțin nucleofili, reacționează în prezență de catalizatori acizi. Aldehida sau cetona participă la reacție sub forma protonată în care polaritatea pozitivă de la carbonul carbonilic este accentuată. Reactantul aminic participă sub formă de bază liberă în care electronii neparticipanți ai azotului sînt disponibili. Aldehidele reacționează, în general, mai ușor decît cetonele.



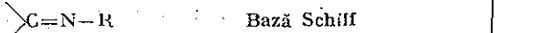
În cataliza acidă poate avea loc și protonarea reactantului aminic: $X-\ddot{N}H_2 + H^+ \rightleftharpoons X-\overset{+}{N}H_3$. Reacțiile de condensare au loc în condiții de *pH* la care concentrația de carbonil protonat $>C=\overset{+}{O}-H$ și de amină liberă, $H_2\ddot{N}-X$, este maximă. Aceasta depinde de bazicitatea reactivului azotat și de a grupei carbonil.

Măsurători cinetice arată o dependență între concentrația acidului și viteza de reacție ($v = k\ [R_2CO][H^+][X-NH_2]$).

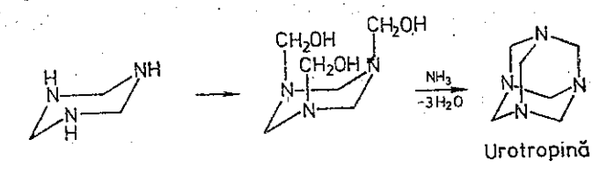
Eliminarea apei din produsul de adiție (semiaminal) este catalizată de acizi.

Experimental se lucrează prin tratarea compusului carbonilic cu clorhidrați de hidroxilamină, semicarbazidă sau sulfat de hidrazină, în soluții apoase, tamponate (acetat de sodiu-acid acetic), sau în prezență de piridină.

a. *Reacția cu amoniac și amine primare. Imine. Baze Schiff.* Formaldehida dă cu amoniac hexametilentetramină sau urotropină.

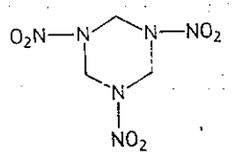


Intermediarii acestei reacții nu sînt izolabili. Formaldehid-amoniacul trece în imină care se trimerizează și reacționează apoi cu încă trei molecule de formaldehidă și una de amoniac.



Hexametilentetramina sau urotropina are o structură analoagă cu adamantanul (cu patru cicluri de şase) dar avînd cîte un atom de azot la capetele de punte.

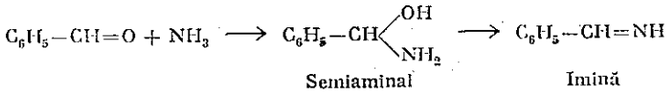
Hexametilentetramina serveşte la fabricarca bachelitei din novolac, ca donor de formaldehidă. Prin nitrare trece într-un trinitro-derivat, hexogenul, care serveşte ca exploziv.



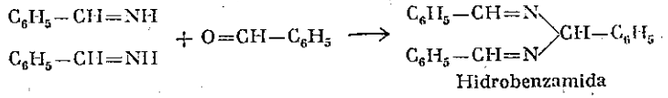
Hexogen

Acetaldehida formează cu amoniacul un produs de adiţie izolabil, acetaldehid-amoniacul, cristalizat. La încălzirea acetaldehid-amoniacului peste 100° se obţine un produs similar cu hexametilentetramina.

Benzaldehida dă cu amoniacul un semiaminal (aldehid-amoniac) şi o imină, neizolabile. Prin reacţia iminei cu benzaldehida se obţine hidrobenzamida.

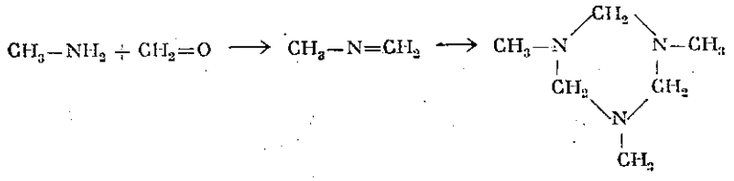


Semiaminal Imină

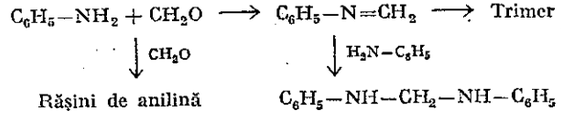


Hidrobenzamida

Aminele alifatice dau cu formaldehida şi cu acetaldehida trimeri ciclici. Intermediar se formează imine.

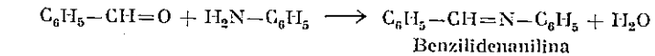


Din anilină şi formaldehidă se obţin produşi diferiţi, în funcţie de proporţia dintre reactanţi şi condiţiile de lucru. Lucrînd cu reactanţi în raport echimolar se obţine aldimina care trece în trimer ciclic ca şi analogii alifatici. Din anilină şi formaldehidă în raport 2 : 1 se obţine difenildiaminometan, produs de condensare al aldiminei cu anilina; cu exces de formaldehidă se obţin răşini de formaldehid-anilină, asemănătoare cu bachelita.



Răşini de anilină

Aldehidele aromatice se condenseaz cu amine aromatice formînd imine substituite stabile, numite *azometine* sau *baze Schiff*.

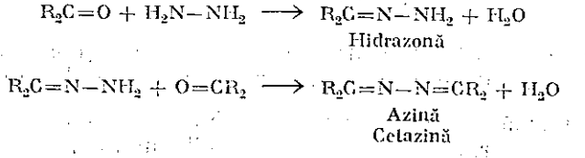


Benzilidenanilina

Bazele Schiff se comportă în unele reacţii ca şi aldehidele şi cetonele din care provin, de ex. adiţionează HCN, bisulfit, prin reducere dau amine secundare. Grpuarea funcţională C=N se comportă analog cu gruparea C=O. Reducerea bazelor Schiff duce la amine secundare; hidroliza duce la compus carbonilic.

b. *Reacţia cu hidrazină şi derivaţii ei. Hidrazone. Azine.* Aldehidele şi cetonele reacţionează cu hidrazina dînd compuşi frumos cristalizaţi, care servesc de multe ori pentru identificarea şi caracterizarea compuşilor carbonilici.

Hidrazina dă cu un mol de compus carbonilic, *hidrazone*; cu doi moli de compus carbonilic se obţin *azine*. Azinele aldehidelor (*aldazine*) se obţin uşor; azinele cetonelor (*cetazine*) se obţin mai greu.

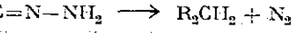


Hidrazonă

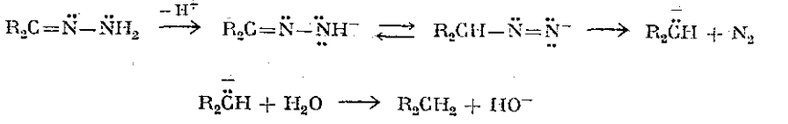
Azină

Cetazină

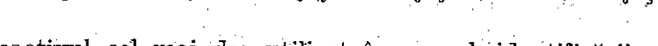
Reacţia Kijner-Wolff. Prin încălzirea unui amestec de aldehidă sau cetonă şi hidrazină cu hidroxid sau alcoxid de sodiu, la 160—180°, în vas închis, sau la presiune normală în dietilenglicol (varianta Huang-Millon), grupa carbonil este redusă la grupa CH_2 (v. § şi 5.3.1.E).



Au loc următoarele reacţii:

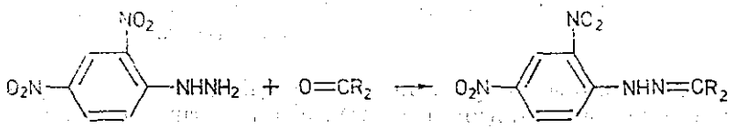


c. *Reacţia cu fenilhidrazina. Fenilhidrazone.* Aldehidele şi cetonele dau cu fenilhidrazina substanţe frumos cristalizate numite *fenilhidrazone*. Ele servesc la identificarea compuşilor carbonilici, mai ales a celor lichizi.



Reactivul cel mai des utilizat în scopul identificării compuşilor carbonilici este 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNFH). Dinitrofenilhidrazonele

sînt substanţe de culoare galben-oranj pînă la roşu închis, cu spectre UV caracteristice.



d. *Reacţia cu semicarbazida. Semicarbazone.* Aldehidele şi cetonele reacţionează cu semicarbazida dînd *semicarbazone*, substanţe frumos cristalizate, cu puncte de topire caracteristice, care servesc pentru identificarea compuşilor carbonilici.

$$R_2C{=}O + H_2N{-}NH{-}CO{-}NH_2 \longrightarrow R_2C{=}N{-}NH{-}CO{-}NH_2$$

Semicarbazidă — Semicarbazonă

Un reactiv utilizat pentru separarea compuşilor carbonilici din amestec cu alte substanţe (cu caracter neutru) este clorura de trimetilaminoacethidrazidă, $(CH_3)_3\overset{+}{N}{-}CH_2CONHNH_2]Cl^-$ (reactiv Girard-Săndulescu T), care formează hidrazone solubile în apă.

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}{-}CH_2CONHNH_2 + O{=}CR_2 \longrightarrow (CH_3)_3\overset{+}{N}{-}CH_2CONHN{=}CR_2$$

e. *Reacţia compuşilor carbonilici cu hidroxilamina. Oxime.* Prin tratare a aldehidelor sau cetonelor cu săruri ale hidroxilaminei (clorhidrat sau sulfat) şi cu acetat, carbonat sau hidroxid de sodiu în soluţie apoasă, uneori după scurtă încălzire, se formează *oxime*. Din aldehide se obţin *aldoxime*, din cetone *cetoxime*.

$$R{-}CH{=}O + H_2N{-}OH \longrightarrow R{-}CH{=}N{-}OH + H_2O$$

Aldoximă

$$R_2C{=}O + H_2N{-}OH \longrightarrow R_2C{=}N{-}OH + H_2O$$

Cetoximă

Oxime se mai formează şi prin izomerizarea nitrozo-derivaţilor primari şi secundari (v. § 23.2). Această variantă este utilizată la prepararea monoximelor compuşilor dicarbonilici din compuşi monocarbonilici (v. § 24.7.1.B.c).

Oximele sînt substanţe lichide sau cristalizate care servesc la caracterizarea compuşilor carbonilici sau în sinteze.

Prin hidroliză, oximele trec în compuşii din care s-au format.

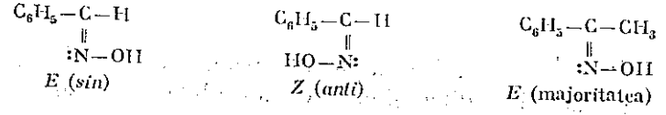
Oximele au caracter slab acid; se dizolvă în alcalii. Au de asemenea slab caracter bazic; formează clorhidraţi, instabili în prezenţa apei.

Aldoximele dau la tratare cu anhidridă acetică, nitrili. Cetoximele dau un acetilderivat.

$$R{-}CH{=}N{-}OH \longrightarrow R{-}C{\equiv}N + H_2O$$

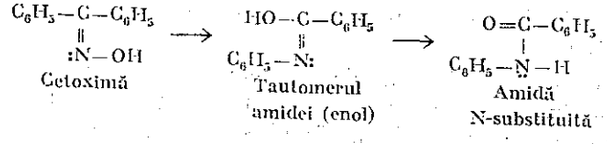
$$R_2C{=}N{-}OH \longrightarrow R_2C{=}N{-}OCOCH_3$$

Stereoizomeria oximelor aromatice. Aldoximele aromatice şi cetoximele aromatice cu doi radicali aril diferiţi (nu şi arilalchil) apar în două forme stereoizomere în raport cu legătura dublă.



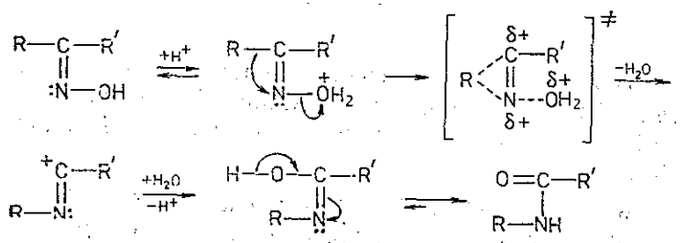
Notarea configuraţiilor oximelor se face prin aplicarea convenţiilor de prioritate, ca şi la alchenele substituite cu mai mulţi substituenţi diferiţi (v. § 7.1).

Transpoziţia Beckmann a cetoximelor (E. Beckmann, 1886). O reacţie generală a cetoximelor este transformarea lor în amide substituite. Reacţia este catalizată de acizi.

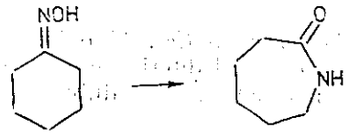


În exemplul de mai sus, din benzofenonoximă se formează N-fenilamida acidului benzoic sau benzoilanilina.

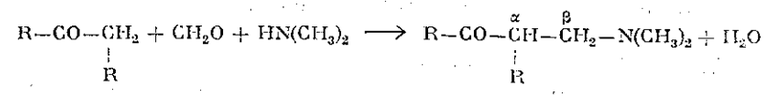
Transpoziţia Beckmann este o reacţie stereospecifică. În cursul acestei reacţii are loc migrarea unui radical de la carbon la azot. Migrează întotdeauna grupa care se află în poziţia *trans* faţă de gruparea hidroxil. Există dovezi că grupa care migrează nu părăseşte molecula şi deci transpoziţia este intramoleculară. De asemenea prin folosire de $H_2{}^{18}O$ s-a dovedit că oxigenul amidic provine din dizolvant şi nu este acelaşi cu cel iniţial din molecula oximei. Migrarea grupei *trans* are loc probabil simultan cu eliminarea grupei hidroxil a oximei, sub forma unei molecule de apă.



Oximele cetonelor ciclice dau prin transpoziţie Beckmann amide ciclice numite *lactame*. Din ciclohexanonoximă se formează caprolactama (amida ciclică a acidului ε-aminocapronic) utilizată la sinteza fibrei Nylon (v. § 27.5.4).

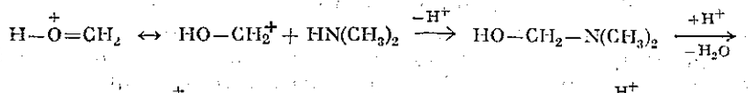


f. *Reacţia Mannich*. Formaldehida reacţionează cu amine secundare (dimetilamină, piperidină) şi cetone enolizabile, în cataliză acidă, dînd β-aminocetone (E. Mannich, 1917).

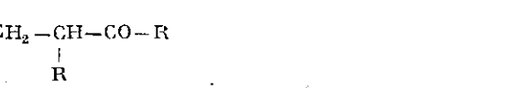


Reacţia a fost ulterior extinsă şi la alţi compuşi care conţin atomi de hidrogen acidifiaţi de o grupă COOR sau CN din poziţia α, sau la fenoli şi compuşi heterociclici.

Mecanismul reacţiei Mannich are ca intermediar o imină protonată (sare de imoniu) care reacţionează ca un reactant electrofil, cu enolul cetonei (sau cu inelul aromatic din fenoli sau heterociclicii cu caracter aromatic). Formaldehida reacţionează sub forma protonată întîi cu amina dînd un metilolderivat care prin eliminarea apei trece în ionul de imoniu.



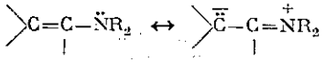
Ion de imoniu



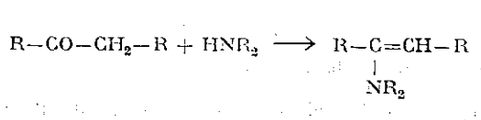
g. *Enamine*. Se numesc enamine compuşii care conţin o grupare amino legată de carbonul unei legături duble. Enaminele terţiare sînt mai stabile decît cele secundare; enaminele cetonelor sînt mai stabile decît ale aldehidelor.

Enaminele conţin în moleculă gruparea $>C=C-\ddot{N}R_2$ în care există conjugarea între electronii neparticipanţi ai azotului şi electronii π ai

legăturii duble. Structura enaminelor poate fi reprezentată prin structuri limită cu electroni neparticipanţi la azot sau la atomul de carbon din poziţia β.

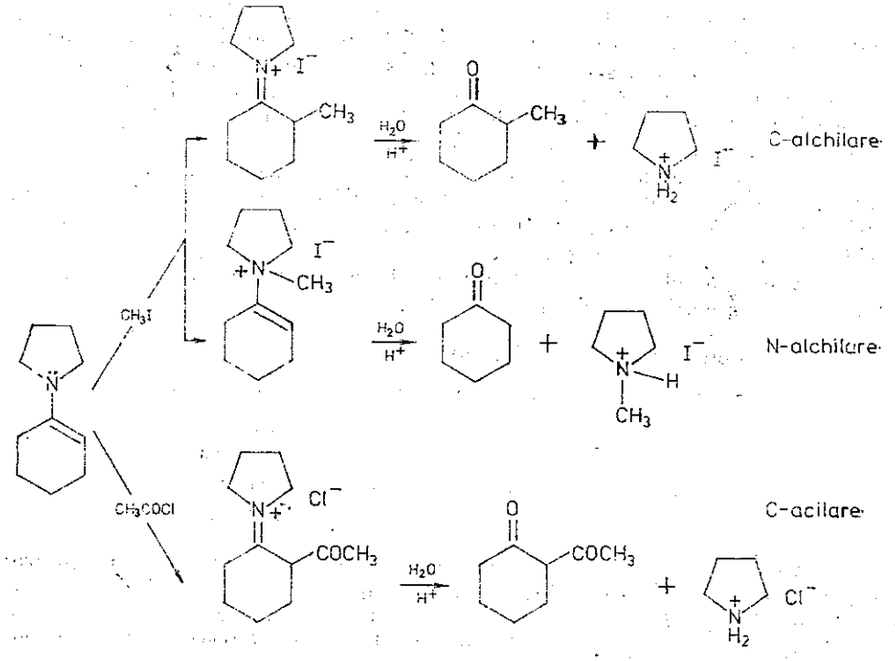


Enaminele se obţin prin tratarea cetonelor enolizabile cu o amină secundară (dietilamină, pirolidină, piperidină, morfolină etc.) în prezenţă de catalizatori acizi.

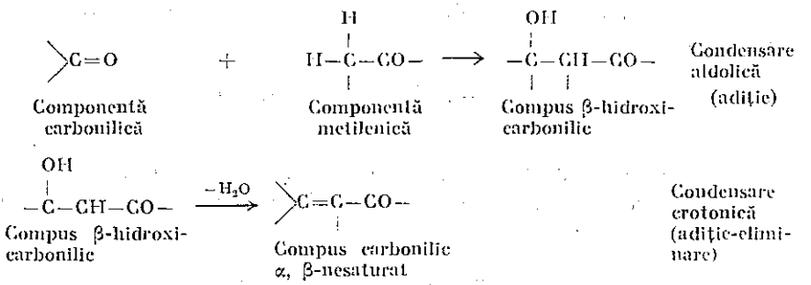


Enaminele reacţionează cu reactanţi electrofili, E^+, la centrul nucleofil de la carbonul β.

Cu derivaţi halogenaţi se obţin cetone α-alchilate iar cu cloruri acide se formează cetone α-acilate (β-dicetone).



C. Condensarea aldolică şi crotonică



Condiţii : cataliză bazică sau acidă.

Condensarea grupei carbonil din aldehide şi din cetone (*componenta carbonilică*) cu grupa C—H a unei molecule cu „metilen activ" (*componenta metilenică*) este una din reacţiile cu cele mai vaste aplicaţii sintetice ale compuşilor carbonilici.

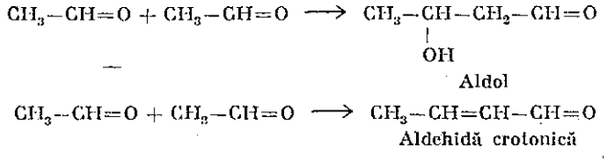
Condensarea aldolică poate fi reprezentată schematic prin adiţia formală a componentei metilenice la grupa carbonil a componentei carbonilice, prin care se formează un compus β-hidroxicarbonilic. Condensarea crotonică este reacţia de condensare cu eliminare de apă dintre componenta metilenică şi componenta carbonilică. Ea decurge în două etape : o condensare aldolică urmată de deshidratarea aldolului.

Componentele metilenice sînt combinaţii care conţin în poziţia α faţă de o grupă acidifiantă (CO, COOR, NO_2 etc.) un atom de hidrogen enolizabil, care poate fi eliminat sub forma de proton, în cataliză bazică sau în cataliză acidă. Sînt componente metilenice compuşii carbonilici (aldehide şi cetone), esteri ai acizilor carboxilici, anhidride ale acizilor carboxilici, nitroderivaţi din seria alifatică cu grupe CH_3, CH_2 sau CH în poziţia α faţă de gruparea acidifiantă.

Natura catalizatorilor este foarte variată. Catalizatorii bazici pot fi hidroxizi alcalini sau alcalino-pămîntoşi de diferite concentraţii, alcoxizi, carbonaţi alcalini, amine. Catalizatorii acizi pot fi acizi minerali (H_2SO_4, HCl) sau acizi Lewis ($HgCl_2$, $AlCl_3$).

Exemplul clasic de condensare aldolică şi crotonică îl constituie condensarea acetaldehidei cu ea însăşi.

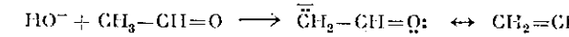
a. Condensarea acetaldehidei



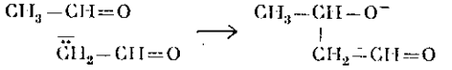
Acetaldehida se condensează cu ea însăşi, la temperatura camerei prin tratare cu soluţie de hidroxid de sodiu diluat, dînd β-hidroxibutiraldehidă sau aldol. De la numele de aldol (format din *ald*ehid-alc*ool*, A. Wurtz, 1872) provine numele acestui tip de condensare. La temperatură mai ridicată (80—100°) sau în prezenţă de concentraţii mai mari de catalizator, aldolul elimină o moleculă de apă trecînd în aldehida crotonică sau butenalul.

Mecanism de reacţie. Mecanismul condensării aldolice, în *cataliză bazică*, constă în adiţia nucleofilă a anionului enolat al componentei metilenice la grupa carbonil a componentei carbonilice, urmată de protonarea anionului aldolului. Etapele reacţiei, în cazul acetaldehidei (luat ca exemplu general) sînt următoarele :

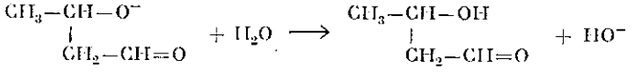
Formarea anionului enolat, stabilizat prin conjugare



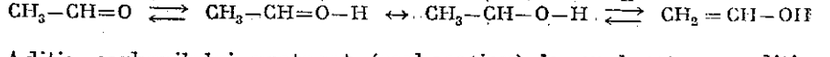
Adiţia anionului enolat la grupa carbonil



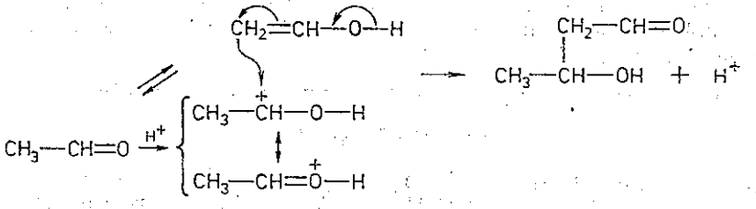
Protonarea anionului aldolului ; regenerarea catalizatorului



Mecanismul condensării aldolice, în *cataliză acidă*, este diferit de cel al condensării catalizate de baze. În cataliză acidă, reacţia de condensare are loc prin adiţia carbonilului protonat al componentei carbonilice la enolul componentei metilenice. Enolul ia naştere prin eliminarea unui proton din grupa metilenică conform mecanismului general al enolizării (v. § 24.2).

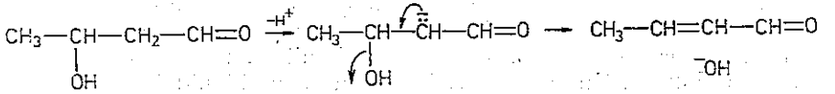


Adiţia carbonilului protonat (carbocation) la enol este o adiţie electrofilă la legătura dublă ; ea decurge cu respectarea regulii lui Markovnikov.

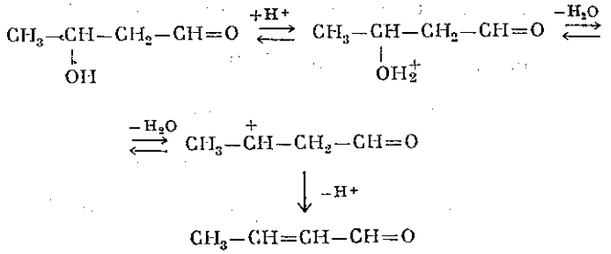


Condensarea crotonică este o reacţie de eliminare de apă dintr-un compus de condensare aldolică. Reacţia este catalizată de acizi şi de baze. Atomul de hidrogen din poziţia α faţă de grupa carbonil dintr-un compus de condensare aldolică este acidifiat. El se elimină sub formă

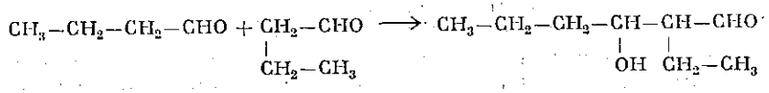
de proton, în prezenţă de baze, formînd un carbocation care se stabilizează prin eliminarea grupei hidroxil sub forma de ion hidroxil, HO^-.



Eliminarea apei din aldol, în cataliză acidă, decurge prin mecanism de eliminare E1 ; grupa hidroxil se elimină sub formă de moleculă de apă.

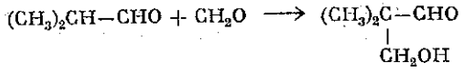


b. *Condensarea aldehidelor superioare* are loc între grupa carbonil a unei molecule cu grupa metilen din poziţia α a celeilalte molecule. De ex. din aldehida butirică se obţine 2-etil-3-hidroxihexilaldehidă.

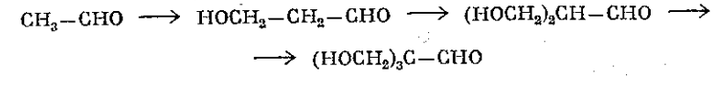


c. *Condensări între aldehide diferite.* Formaldehida şi benzaldehida sau alte aldehide aromatice pot fi numai componente carbonilice.

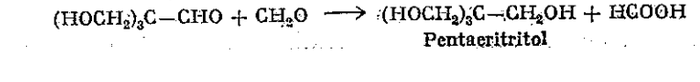
Formaldehida dă cu izobutiraldehida, în cataliză bazică, un aldol.



Acetaldehida, care are trei atomi de hidrogen metilenici, reacţionează cu trei molecule de formaldehidă (în prezenţă de K_2CO_3) dînd trihidroximetilacetaldehidă.

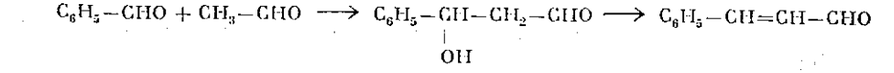


În prezenţă de catalizator bazic mai puternic (NaOH, $Ca(OH)_2$) se obţine un tetrol, pentaeritritolul, $(HOCH_2)_4C$. Acesta ia naştere din trihidroximetilacetaldehida formată intermediar, printr-o reacţie de oxido-reducere (reacţie Cannizzaro, v. § 24.6.2.D.a).

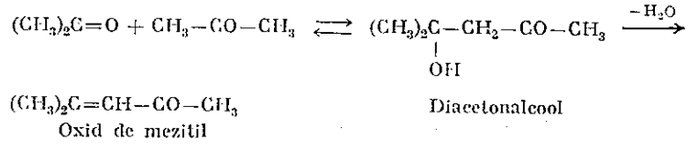


Pentaeritritolul formează cu acidul azotic un tetranitrat $C(CH_2-O-NO_2)_4$, pentrita, utilizat ca exploziv în locul dinamitei.

Benzaldehida (numai componentă carbonilică) reacţionează cu acetaldehida dînd numai produs de condensare crotonică, aldehida cinamică. Aldolul intermediar (cu hidroxil benzilic) este neizolabil deoarece elimină uşor apa.

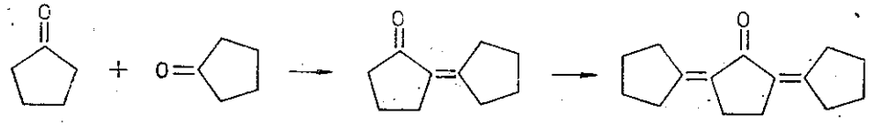


d. *Condensări între cetone.* Acetona reacţionează în prezenţă de catalizator bazic blînd (hidroxid de bariu) dînd produs de condensare de tip aldolic, diacetonalcoolul. Echilibrul în această reacţie este mult deplasat spre stînga (la 20° circa 5%).

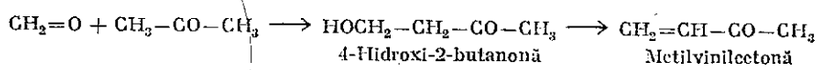


În cataliză acidă, diacetonalcoolul elimină apă şi se obţine produsul de condensare crotonică, oxidul de mezitil. Acesta se poate obţine şi direct din acetonă în prezenţă de catalizatori acizi ; ca produs secundar se formează forona $(CH_3)_2C=CH-CO-CH=C(CH_3)_2$, prin condensarea a trei molecule de acetonă.

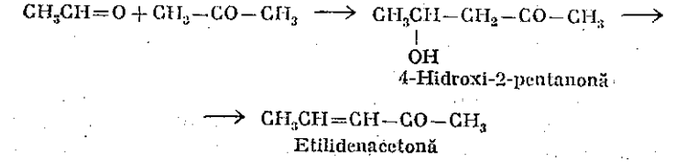
Cetonele ciclice dau, de asemenea, produşi de condensare la una sau la ambele poziţii α-metilenice.



e. *Condensarea aldehidelor cu cetone.* În aceste reacţii, aldehida funcţionează drept componentă carbonilică (grupa carbonil din aldehide fiind mai reactivă decît cea din cetone) iar cetona este componenta metilenică. Uneori, în condiţii blînde, se izolează produsul de condensare aldolică, produsul principal fiind însă cel de condensare crotonică.



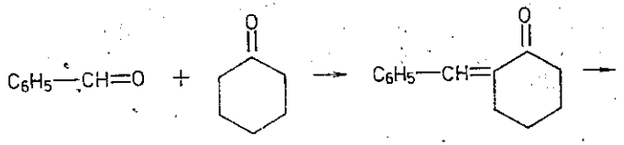
Din acetaldehidă şi acetonă se obţine etilidenacetona

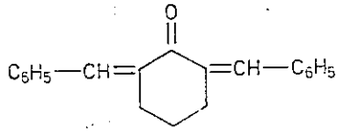


Din benzaldehidă şi acetonă se obţin benzilidenacetona şi dibenzilidenacetona.

$$C_6H_5CHO + CH_3-CO-CH_3 \longrightarrow C_6H_5CH=CH-CO-CH_3 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow C_6H_5CH=CH-CO-CH=CHC_6H_5$$

Ciclohexanona formează cu benzaldehida un mono- şi un dibenziliden-derivat



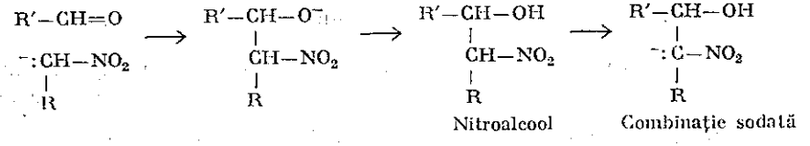


Acetofenona se condensează cu benzaldehida, în cataliză acidă, formînd benzalacetofenona (benzilidenacetofenona) sau chalcona.

$$C_6H_5CH=O + CH_3-CO-C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5CH=CH-CO-C_6H_5$$

f. *Condensarea cu nitroalcani.* Atomii de hidrogen din poziţia α a nitroalcanilor sînt acidifiaţi (v. § 23.1.2). La tratare cu baze (HO^-, RO^-) ei cedează un proton formînd anionul ambident al nitro-derivatului, stabilizat prin conjugare. Anionul ambident are caracter nucleofil şi se adiţionează la grupa carbonil formînd un nitroalcool (prin condensare de tip aldolic) sau o nitroalchenă (prin condensare de tip crotonic).

$$R-CH_2-NO_2 + NaOH \longrightarrow R-\overline{C}H-NO_2 \leftrightarrow R-CH=N(O)O^-\,Na^+ + H_2O$$



În nitroalcooli grupa CH este acidifiată. În prezenţa catalizatorului bazic se elimină un proton şi se formează anionul nitroalcoolului (combinaţia sodată); prin acidulare se izolează nitroalcoolul.

În cazul benzaldehidei şi al altor aldehide aromatice, produsul aldolic nu este izolabil deoarece la acidulare elimină apă dînd direct produsul de condensare crotonică. De ex. în reacţia benzaldehidei cu nitrometan se obţine o combinaţie sodată care, la acidulare, trece în ω-nitrostiren.

$$C_6H_5-CH=O + CH_3-NO_2 \xrightarrow{NaOH} C_6H_5-\underset{OH}{CH}-\overline{C}H-NO_2\,Na^+ \xrightarrow{+H^+}$$

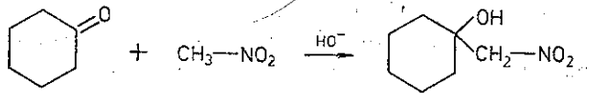
$$C_6H_5-\underset{OH}{CH}-CH_2-NO_2 \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5-CH=CH-NO_2$$
ω-Nitrostiren

În reacţia nitrometanului cu formaldehida se obţine trihidroximetil-nitrometan.

$$CH_3-NO_2 + 3\,CH_2=O \longrightarrow (HOCH_2)_3C-NO_2$$

În acest caz anionul nitroalcoolului, format în prima etapă, reacţionează mai departe cu o nouă moleculă de formaldehidă dînd anionul dihidroximetil derivatului care, la rîndul său, se condensează cu cea de a treia moleculă de aldehidă (v. § şi condensarea acetaldehidei cu formaldehida, § 24.6.1.C.c).

Cetonele dau nitroalcooli mai stabili, izolabili. De ex. din ciclohexanonă şi nitrometan se obţine produs de condensare aldolică.



g. Condensarea cu anhidride şi esteri ai acizilor carboxilici.

$$Ar-CH=O + CH_3CO-O-COCH_3 \longrightarrow Ar-CH=CH-COOH + HOOCCH_3$$
Acid α,β-nesaturat

$$Ar-CH=O + H_2C(Y)-COOR \longrightarrow Ar-CH=C(Y)-COOR$$

Y = H, COOR, C_6H_5

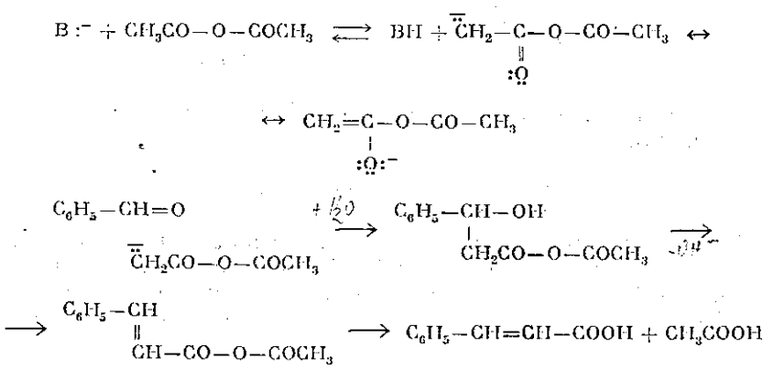
Condiţii: cataliză bazică (CH_3COO^-, RO^-, K_2CO_3)

Aldehidele aromatice şi cele alifatice neenolizabile (fără hidrogen în poziţia α) se condensează, în cataliză bazică, cu grupa metilen acidifiată din anhidride sau esteri ai acizilor carboxilici dînd, după hidroliza intermediarilor (anhidride mixte sau esteri), acizi α,β-nesaturaţi.

Condensarea cu anhidrida acetică (reacţie Perkin) reprezintă una din metodele de sinteză importante ale acizilor α,β-nesaturaţi. Prin această reacţie, din benzaldehidă se obţine acid cinamic.

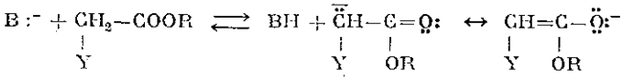
$$C_6H_5-CH=O + CH_3CO-O-COCH_3 \longrightarrow C_6H_5-CH=CH-COOH$$
Acid cinamic

Catalizatorul bazic extrage un proton din grupa CH_3 a anhidridei, formînd un carbanion stabilizat prin conjugare cu grupa CO vecină. Acesta se adiţionează la grupa carbonil a aldehidei (condensare aldolică) dînd o anhidridă mixtă a acidului β-hidroxilic cu acidul acetic, neizolabilă, care în condiţiile reacţiei elimină apă, trecînd în anhidrida mixtă a acidului cinamic cu acidul acetic. După hidroliză şi acidulare se obţine acid cinamic.

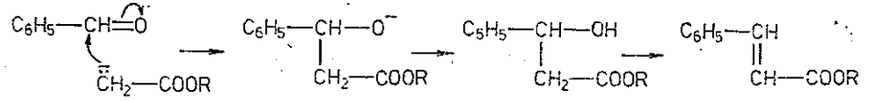


Condensarea aldehidelor aromatice cu grupa metilen reactivă din esteri (reacţie Claisen), ducînd la esteri ai acizilor α,β-nesaturaţi, are intermediarul de condensare aldolică neizolabil.

Reactantul nucleofil este carbanionul esterului, format prin deprotonarea acestuia sub influenţa catalizatorului bazic.



Din benzaldehidă şi acetat de etil, în prezenţă de etoxid de sodiu, se obţine ester cinamic. Etapele condensării sînt:



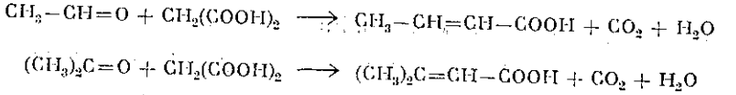
În absenţă de aldehidă are loc reacţia concurentă de condensare a esterilor între ei (v. condensarea Claisen, § 29.3.2.A), prin care se obţin esteri β-cetonici. Grupa carbonil din aldehide fiind mai reactivă decît grupa CO din esteri, captarea anionului nucleofil al esterului de către aldehidă este favorizată faţă de grupa COOR din ester.

Esterul malonic formează carbanion stabilizat, cu caracter nucleofil, care se adiţionează la grupa carbonil din aldehide şi cetone, dînd final esteri α,β-nesaturaţi.

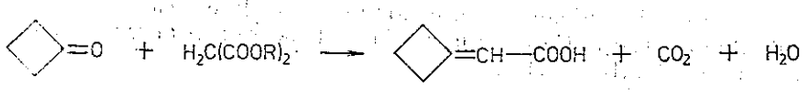
În mod analog reacţionează esterul cianacetic, $NC-CH_2-COOR$, esterul fenilacetic, $C_6H_5-CH_2-COOR$ (Y în ecuaţia generală de mai sus fiind grupa CN, COOR sau C_6H_5).

h. *Condensarea decarboxilantă cu acid malonic.* Aldehidele şi cetonele alifatice, enolizabile, nu dau reacţii de condensare cu derivaţi ai acizilor în cataliză bazică deoarece predomină condensările aldolice între compuşii carbonilici.

Aldehidele şi cetonele alifatice se condensează cu acidul malonic, în prezenţă de catalizatori mai blînzi, de ex. amine secundare şi terţiare (piperidină-piridină); în cursul condensării are loc şi decarboxilarea acidului malonic (reacţie Knoevenagel). Prin condensarea Knoevenagel se obţin acizi α,β-nesaturaţi. Din acetaldehidă şi acid malonic se obţine acid crotonic. Din cetone şi acid malonic se obţin acizi nesaturaţi cu diferiţi substituenţi în poziţia β a legăturii duble.

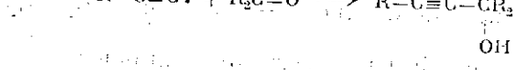


Din cetone ciclice se obţin acizi cu legătura dublă exociclică.

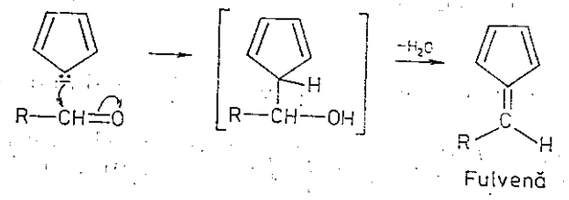


i. *Condensarea cu hidrocarburi cu hidrogen acidifiat.* Carbanionii hidrocarburilor acide (acetilene marginale, ciclopentadienă, inden, fluoren, diarilmetani) se condensează cu aldehide şi cetone dînd produşi de condensare aldolică sau crotonică, în funcţie de structura hidrocarburii.

În reacţia acetilenelor marginale (şi a acetilenei) se obţin alcooli acetilenici (v. şi § 8.6.2.A.b).

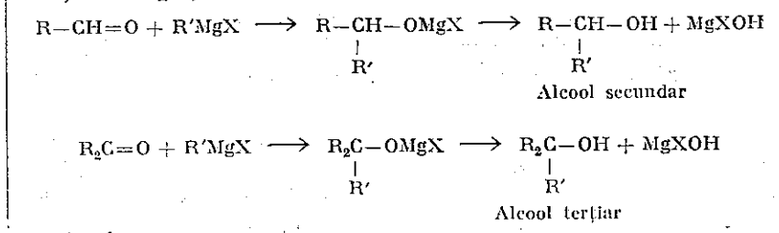


Din anionul ciclopentadienei şi aldehide sau cetone se obţin fulvene (v. § 12.5 şi 13.3).



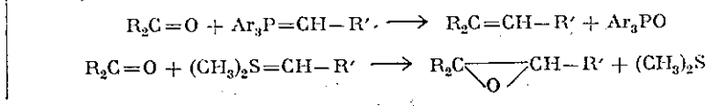
Compușii de condensare aldolică nu pot fi izolați.

D. Adiția compușilor organo-metalici



Condensarea compușilor organo-magnezieni cu aldehide și cu cetone este una din metodele importante de sinteză ale alcoolilor. Reacția a fost discutată la § 18.3.1.G.

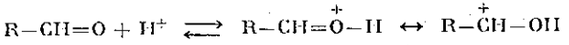
E. Reacția compușilor carbonilici cu ilide



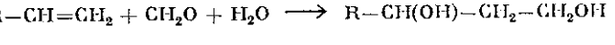
Reacția aldehidelor și cetonelor cu fosforilide (reacție Wittig) sau cu sulfonilide (reacție Corey) ducînd la alchene sau la epoxizi a fost discutată în § 7.3.2.B și 21.4.4.

F. Reacția compușilor carbonilici cu alchene și compuși aromatici.

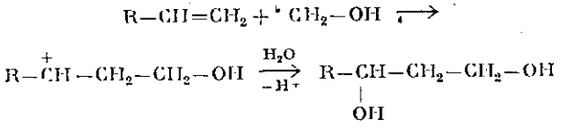
În reacțiile catalizate de acizi aldehidele și cetonele funcționează ca reactanți electrofili:



a. Reacția cu alchene. Formaldehida reacționează cu alchene, în prezență de acizi minerali, dînd 1,3-dioli (H. J. Prins, 1917).



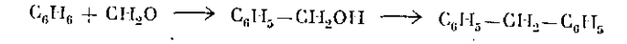
Reacția are loc printr-un intermediar cationic:



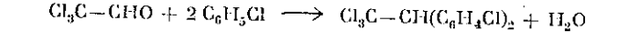
Pe această reacție se bazează o metodă de sinteză a izoprenului (v. § 10.4).

b. Reacția cu hidrocarburi aromatice. Aldehidele și cetonele se condensează, în cataliză acidă (H_2SO_4, HCl), cu hidrocarburi aromatice și

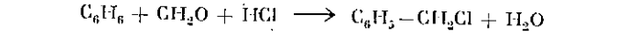
dau, în prima etapă, un alcool care sub influența catalizatorului acid reacționează cu o nouă moleculă de hidrocarbură



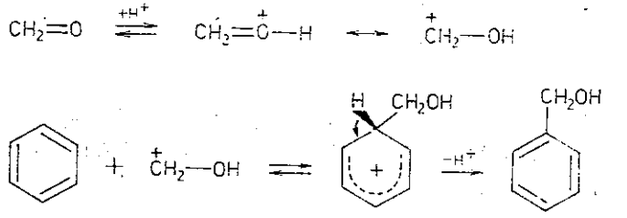
Din tricloracetaldehidă și clorbenzen se obține 1,1,1-triclor-2,2-bis (*p*-clorfenil)-etan, un insecticid cunoscut sub numele de DDT.



Condensarea benzenului (sau a unei hidrocarburi aromatice) cu formaldehida în prezență de acid clorhidric în exces și catalizator de $ZnCl_2$ are ca urmare formarea unui clormetil derivat (reacție de clormetilare v. § 11.6.A).

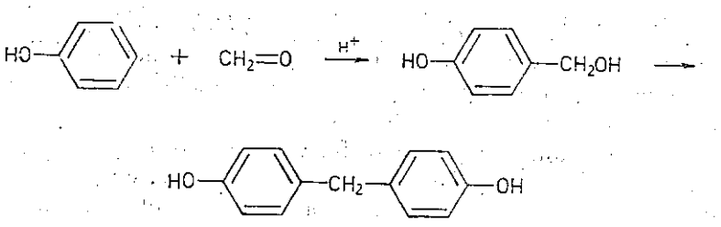


Mecanismul acestor condensări este al unei substituții aromatice electrofile în care reactantul electrofil este compusul carbonilic protonat; participă efectiv la reacție forma cationică.

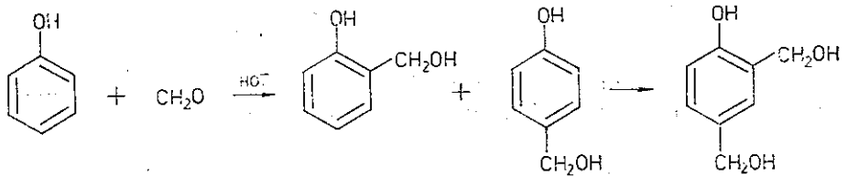


c. Reacția cu fenoli. Formaldehida reacționează cu fenolul în cataliză acidă și în cataliză bazică.

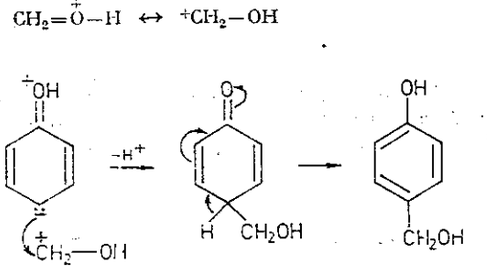
În prezență de catalizator acid (HCl diluat) din fenol și formaldehidă, la rece, se formează alcooli hidroxibenzilici (*orto* și *para*). Aceștia reacționează cu o nouă moleculă de fenol și dau dihidroxi-difenilmetani.



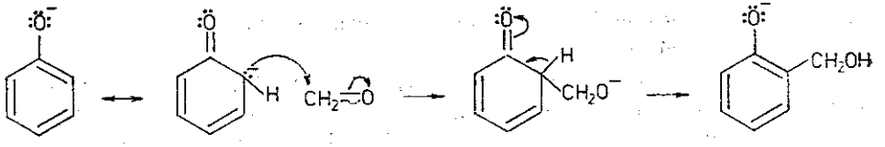
În cataliză bazică, fenolul dă cu formaldehida alcooli mono-, di- şi trihidroxibenzilici, izolabili la rece (A. v. Baeyer, 1872).



Mecanismul condensării fenolului cu formaldehida în mediu acid este al unei substituţii electrofile normale, în care reactantul electrofil este cationul formaldehidei protonate.



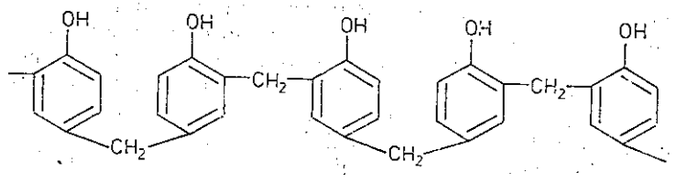
În reacţiile catalizate de baze (NaOH) fenolul reacţionează ca ion fenolat. Reacţia constă în adiţia nucleofilă a ionului fenolat la grupa carbonil a formaldehidei.



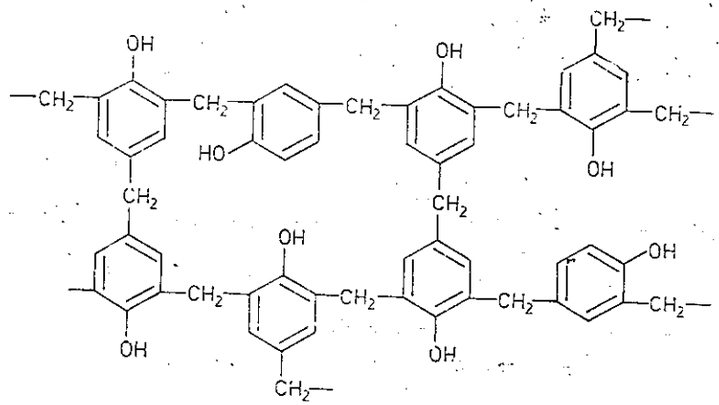
d. *Răşini sintetice. Bachelite sau fenoplaste.* Reacţia fenolului cu formaldehida stă la baza obţinerii de compuşi de condensare trimoleculară numite bachelite sau fenoplaste. Răşinile de bachelită au rezistenţă mecanică mare, sînt buni izolatori electrici.

Se disting două tipuri de răşini fenolice, după procedeul de policondensare utilizat: răşini de turnare, termoplastice, cu greutăţi moleculare mici (300—1 300), compuse din molecule de fenol unite între ele prin

punţi CH_2, provenite din formaldehidă, de tipul novolacului, şi răşini policondensate rigide, insolubile numite resite.



Novolac



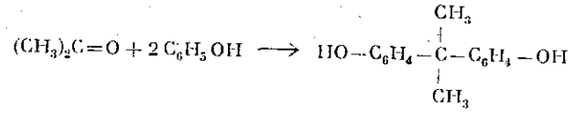
Resită

Novolacul se formează în cataliză acidă. Are molecule filiforme şi fiecare nucleu fenolic are poziţii *orto* sau *para* nesubstituite, capabile să mai reacţioneze cu formaldehidă. În procedeele industriale, pentru a transforma novolacul în bachelită, se adaugă hexametilentetramină (urotropină, v. § 24.6.1.B) ca furnizor de molecule de CH_2O, şi se încălzeşte la 150—160°.

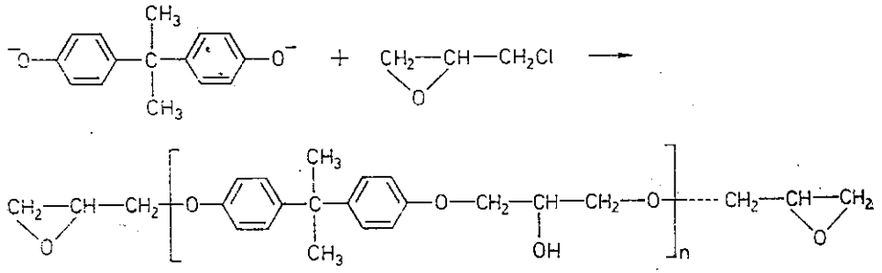
În procedeele bazice întîi se formează produşi de condensare care conţin grupe metilol libere (rezitolul). În acest stadiu de condensare macromoleculele sînt încă termoplastice, solubile în acetonă. De obicei după amestecarea cu materiale de umplutură, rezitolul este încălzit final la 150—160°, cînd are loc definitivarea policondensărilor şi se obţine materialul tridimensional, rigid.

În afară de fenol se condensează şi crezolii. Deoarece *orto-* şi *para*-crezolii nu au trei poziţii libere pentru condensare tridimensională, formează răşini de tipul novolacului. Numai *meta*-crezolul dă răşini de tipul bachelitei. Fenolii care conţin grupe alchil superior (octil, terţ-butil) dau răşini solubile în hidrocarburi, în uleiul de in şi formează filme rezistente.

Bisfenol şi răşini epoxi. Prin condensarea fenolului cu acetonă (în cataliză acidă) se obţine bis-(hidroxifenil)-propan, numit, în mod curent, bisfenol.



Bisfenolul serveşte la fabricarea de răşini rezistente, cu proprietăţi adezive excelente, numite răşini epoxi. Formarea răşinilor epoxi are două etape de policondensare distincte. Prin tratarea bisfenolului cu hidroxid alcalin se obţine fenoxidul respectiv care reacţionează cu epiclorhidrina dînd un hidroxieter polimer cu grupe epoxi, foarte reactive, la capetele macromoleculei. Acest polimer liniar (cu masă moleculară nu prea mare) este tratat cu poliamine, de ex. dietilentriamină, în vederea formării de punţi între macromoleculele polimerului iniţial. Rezultă structuri tridimensionale, rigide. Amestecul cu amina se face în momentul utilizării.



Dietilentriamină

24.6.2. REACŢII DE OXIDARE ŞI DE REDUCERE

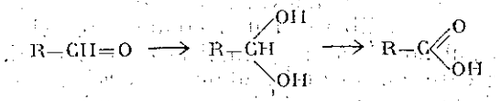
A. Oxidarea aldehidelor cu agenţi oxidanţi

$$R-CH=O \longrightarrow R-COOH$$

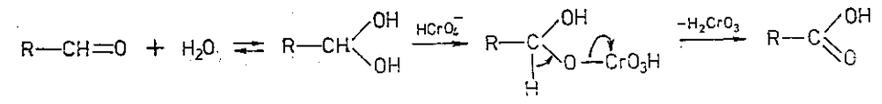
Condiţii: $KMnO_4$, CrO_3, ; ioni de Ag^+/NaOH, Cu^{2+}

Aldehidele sînt sensibile la oxidare. Prin tratare cu agenţi oxidanţi ionici (permenganat de potasiu, acid cromic, ioni de argint în mediu bazic) aldehidele se oxidează la acizi carboxilici.

Oxidarea aldehidelor cu agenţi oxidanţi constă într-o dehidrogenare a hidratului aldehidei în care acceptorul de hidrogen este agentul oxidant.



În oxidarea cu acid cromic, ca şi la oxidarea alcoolilor, reacţionează esterul acidului cromic.



Oxidarea cu ioni de metale grele serveşte ca metodă analitică pentru recunoaşterea aldehidelor. Cetonele nu dau această reacţie.

Soluţia amoniacală de argint ($[Ag(NH_3)_2]^+$, reactiv Tollens) se reduce şi depune argint metalic, sub formă de oglindă, în prezenţă de aldehide care, la rîndul lor sînt oxidate la acizi.

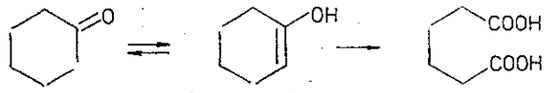
Metoda serveşte şi la fabricarea oglinzilor.

Soluţia Fehling (conţinînd ion cupric, Cu^{II}, formată din $CuSO_4$, NaOH şi tartrat de sodiu), tratată cu o aldehidă, precipită la încălzire oxid cupros, roşu.

Oxidarea aldehidelor cu peracizi (acid perbenzoic, acid performic) duce, de asemenea, la acizi.

B. *Oxidarea cetonelor la acizi*

a. Oxidarea cetonelor enolizabile cu agenţi oxidanţi are loc în condiţii energice şi în general nu duce la un singur produs de reacţie. Reacţia se aplică la obţinerea acidului adipic prin oxidarea ciclohexanonei.



Acid adipic

b. Oxidarea metilcetonelor cu hipoclorit

$$R-CO-CH_3 + NaOCl \longrightarrow R-COCCl_3 \xrightarrow{HO^-} R-COOH + HCCl_3$$

Oxidarea metilcetonelor cu hipoclorit (sau hipobromit) în mediu bazic, are la bază reacţia haloformă (v. § 17.4 şi 24.6.4.D).

Reacţia este utilă, mai ales, la compuşi care conţin şi legături duble, sensibile la alţi agenţi oxidanţi, care nu sînt atacate de acest reactiv.

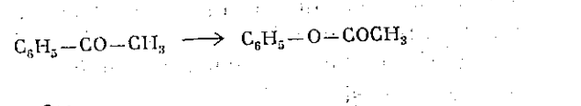
$$\underset{\text{Oxid de mezitil}}{(CH_3)_2C=CH-CO-CH_3} \longrightarrow (CH_3)_2C=CH-CO-CCl_3 \longrightarrow \underset{\text{Acid dimetilacrilic}}{(CH_3)_2C=CH-COOH}$$

c. Oxidarea cetonelor cu peracizi. Reacţia Baeyer-Villiger

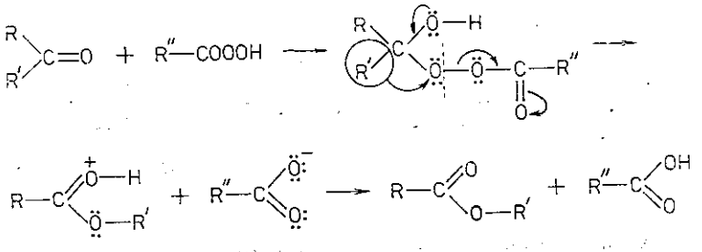
$$\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>\!C=O + R''CO_3H \longrightarrow R-COOR' + R''COOH$$

Oxidarea cetonelor cu peracizi duce la esteri; cetonele ciclice dau lactone (esteri intramoleculari). În cursul acestei reacţii are loc migrarea

unui radical de la carbon la oxigen. Formal se intercalează un atom de oxigen între grupa carbonil și unul din substituenții acestuia.



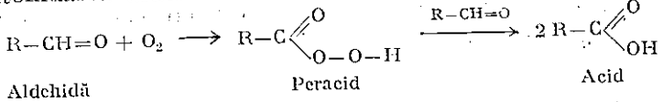
Mecanismul reacției Baeyer-Villiger este ionic. Intermediar se formează un produs de adiție a peracidului la grupa carbonil, care se descompune (R. Criegee, 1948).



Intercalarea formală a oxigenului are loc lîngă substituentul grupei carbonil care are aptitudine de migrare mai mare (cel care se transpune la oxigen). Aptitudinea de migrare în reacții de transpoziție scade în ordinea: H > fenil > alchil.

Reacția Baeyer-Villiger servește la stabiliri de structură, esterii formați putînd fi identificați mai ușor după hidroliza lor în cele două componente, un alcool și un acid, cu molecule mai mici decît cetona inițială.

C. Autoxidarea aldehidelor. Peracizi

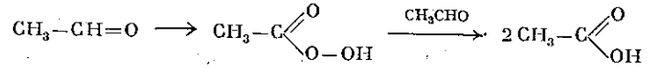


Aldehidă — Peracid — Acid

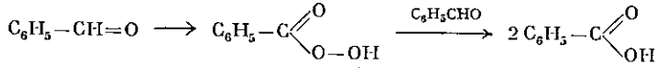
Condiții: O_2 (sau aer); promotor, săruri de Co, Mn

Aldehidele reacționează cu oxigen molecular (aer) la lumină sau în prezență de promotori (săruri de metale grele, Co, Cu, Mn, Fe) dînd naștere la peracizi. Peracizii oxidează la rîndul lor aldehida prezentă dînd naștere la două molecule de acid carboxilic.

Acetaldehida trece, în aceste condiții, în acid acetic. Reacția stă la baza unei metode industriale de mare importanță, de fabricare a acidului acetic.



Benzaldehida lăsată la aer se oxidează la acid benzoic; intermediar se formează acid perbenzoic (Baeyer, Villiger, 1900).

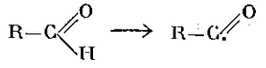


Mecanism de reacție. Oxidarea aldehidelor cu oxigen molecular din aer (autoxidarea) este o reacție homolitică cu mecanism înlănțuit. Ea prezintă toate caracteristicile acestui tip de reacții: este sensibilă la lumină sau promotori și la inhibitori și prezintă cele trei etape caracteristice (inițiere, propagare și întrerupere).

În reacția de inițiere se formează un radical acil prin extragerea hidrogenului aldehidic de către promotor. (Poate fi promotor chiar unul din radicalii formați prin fragmentarea termică sau fotochimică a peracidului, $RCOOOH \longrightarrow RCOO^{\bullet} + HO^{\bullet}$).

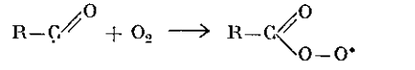
În reacțiile de propagare, radicalul acil reacționează cu oxigenul formînd un radical al peracidului. Acesta extrage hidrogenul aldehidic dintr-o nouă moleculă de aldehidă formînd o moleculă de peracid și un nou radical acil care continuă lanțul de reacție.

Reacția de inițiere

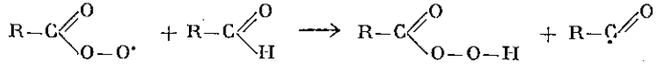


Radical acil

Reacții de propagare



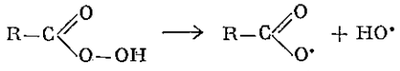
Radical al peracidului



Peracid — Radical acil

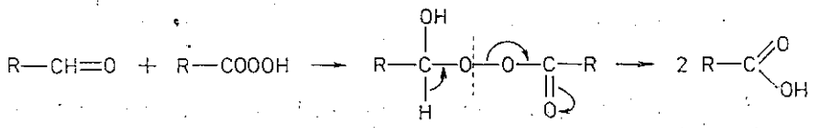
Reacții de întrerupere. De ex. reacția radicalului peracidului cu un inhibitor: $R-COOO^{\bullet} + Inh-H \longrightarrow R-COOOH + Inh^{\bullet}$

Adaosul de săruri de cobalt sau mangan favorizează descompunerea peracidului



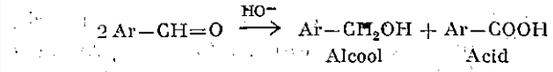
Radicalii formaţi iniţiază noi lanţuri astfel că reacţia devine autocatalitică.

Pentru formarea acidului acetic din peracid şi aldehidă se poate formula următoarea schemă; intermediarul este produsul de adiţie al peracidului la grupa carbonil (v. reacţia Baeyer-Villiger).



D. Reacţii de oxido-reducere

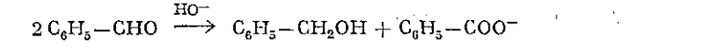
a. Reacţia Cannizzaro



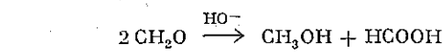
Condiţii: NaOH, soluţie apoasă; catalizator ionul HO^-

Aldehidele aromatice şi aldehidele alifatice neenolizabile (formaldehida şi cele care nu au hidrogen în poziţia α şi deci nu pot da reacţii de condensare) dau la tratare cu soluţie apoasă de hidroxid alcalin o moleculă de alcool şi o moleculă de acid (S. Cannizzaro, 1853). În ansamblu, o moleculă de aldehidă este oxidată la acid iar cealaltă moleculă este redusă la alcool primar.

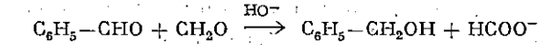
Din benzaldehidă se obţine alcool benzilic şi acid benzoic. Deoarece reacţia are loc în mediu bazic, acidul benzoic rezultă în reacţie sub forma sării de sodiu.



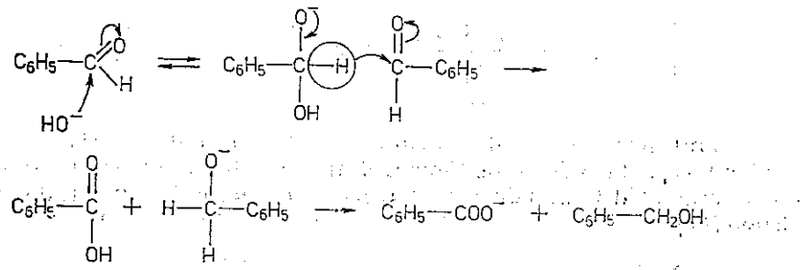
Formaldehida trece în metanol şi acid formic (formiat).



Reacţia Cannizzaro mixtă. La tratarea unei aldehide aromatice (sau alifatice cu carbon cuaternar în α) cu formaldehidă şi hidroxid alcalin, formaldehida se oxidează la acid formic iar aldehida aromatică este redusă în întregime la alcool (C. D. Nenițescu, I. Gavăt, 1934).

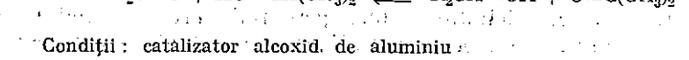


Mecanism de reacţie (L. P. Hammett, 1940). Reacţia Cannizzaro este o reacţie catalizată specific de ionul hidroxil. Acesta se adiţionează nucleofil la grupa carbonil formînd un anion al hidratului aldehidei, nestabil, care transferă hidrogenul aldehidic, sub formă de ion de hidrură, unei alte molecule de aldehidă. Motorul acestei reacţii este formarea grupei carboxil. Molecula care cedează $H:^-$ şi trece în acid se oxidează, iar cea care acceptă ionul de hidrură, $H:^-$, se reduce la alcool.



Anionul alcoolului (ion alcoxid) instabil în soluţie apoasă trece în alcool prin extragerea unui proton din apă; acidul carboxilic dă în prezenţa hidroxidului anionul carboxilat (sarea acidului carboxilic).

b. Reacţia Meerwein-Pondorf-Verley. Reacţia Oppenauer

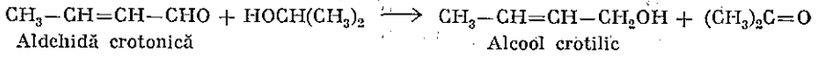


Condiţii: catalizator alcoxid de aluminiu

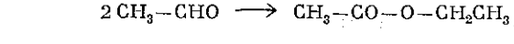
Prin încălzirea unei cetone cu alcool izopropilic în prezenţă de izopropoxid de aluminiu, cetona este redusă la alcool secundar iar alcoolul izopropilic este oxidat la acetonă (Meerwein, Pondorf, Verley, 1925). Reacţia este reversibilă, de aceea pentru deplasarea echilibrului în sensul reducerii compusului carbonilic, se îndepărtează acetona, prin distilare din amestecul de reacţie, pe măsură ce se formează.

Dacă se lucrează cu un alcool secundar în prezenţă de alcoxid de aluminiu (de ex. terţ-butoxid de aluminiu) şi exces de acetonă sau de ciclohexanonă, ca acceptor pentru hidrogen, echilibrul este deplasat spre stînga; are loc reacţia în sens invers, de oxidare a alcoolului la cetonă (Oppenauer, 1932).

Aceste variante ale reacţiilor de oxido-reducere se utilizează cu succes în cazul în care în molecula compusului carbonilic există grupări sensibile la alţi agenţi de reducere, de ex. compuşi carbonilici α,β-nesaturaţi.



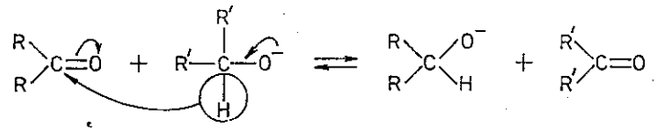
c. Reacţia Tiscenco



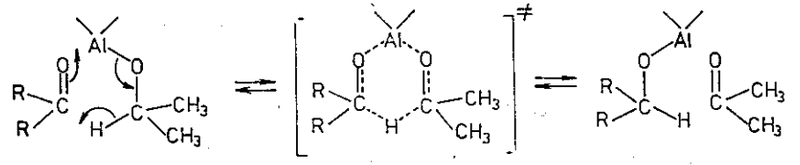
Condiţii: catalizator etoxid de aluminiu

Aldehidele alifatice dau în prezenţă de cantităţi catalitice de etoxid de aluminiu, esteri. Reacţia se aplică industrial pentru fabricarea acetatului de etil (şi a altor esteri) din aldehidele respective.

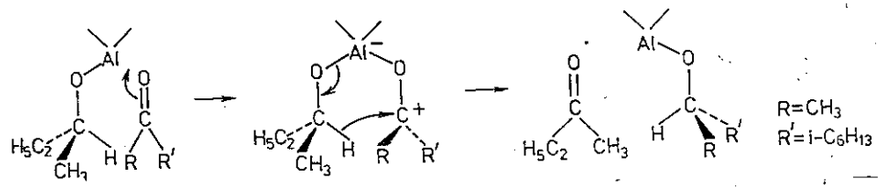
Mecanismul reacţiilor de oxido-reducere catalizate de alcoxizi de aluminiu. Etapa esenţială a acestor reacţii constă în transferul unui ion de hidrură de la molecula de alcoxid la grupa carbonil. Schematic, procesul reversibil poate fi reprezentat astfel:



Transferul ionului de hidrură (spre deosebire de reacţia Cannizzaro) are loc într-o stare de tranziţie ciclică în care aluminiul este legat (coordinativ ca un acid Lewis) de carbonul grupei carbonil şi, evident, de oxigenul alcoolului.



Dacă alcoolul utilizat în reducere (deci şi alcoxidul de aluminiu respectiv) este chiral, alcoolul format prin reducerea cetonei va fi optic activ. De ex. cu (+)-2-butanol se realizează o sinteză asimetrică indusă; alcoolul format la reducerea unei cetone prochirale va conţine exces dintr-unul din enantiomeri. În starea de tranziţie grupele voluminoase se vor aranja la distanţă maximă iar transferul ionului de hidrură va fi favorizat pe faţa enantiotopică mai puţin aglomerată a grupei carbonil.



Alcoolul rezultat va avea aceeaşi configuraţie ca şi alcoolul utilizat ca reducător (E. von Doering, 1950; v. şi regula Prelog, § 16.8).

E. Reducerea grupei carbonil

a. Reducerea la alcooli

$$R-CH=O \longrightarrow R-CH_2OH$$

Aldehidă — Alcool primar

$$R_2C=O \longrightarrow R_2CHOH$$

Cetonă — Alcool secundar

Reducerea compuşilor carbonilici la alcooli reprezintă una din metodele importante de sinteză ale alcoolilor. Reacţia se efectuează în diferite condiţii (H_2/Ni sau Pd, hidruri complexe, Na/etanol); ea a fost discutată la § 18.3.1.E.

b. Reducerea la grupa CH_2

$$>C=O \longrightarrow >CH_2$$

Reducerea grupei carbonil la gruparea CH_2 se poate realiza în mai multe variante, discutate în capitolele anterioare. Reamintim cele două variante clasice (v. § 5.3.1.E): în mediu acid, cu Zn amalgamat şi acid clorhidric (metoda Clemmensen), şi în mediu bazic, cu hidrazină şi hidroxid sau alcoxid alcalin (metoda Kijner-Wolff).

În afară de aceste metode clasice se utilizează mult, în acelaşi scop, reducerea catalitică (Ni Raney) a mercaptalilor şi mercaptolilor ciclici, uşor accesibili (v. § 24.6.1.A.e).

24.6.3. REACŢII DE CONDENSARE SPECIFICE ANUMITOR ALDEHIDE

A. Condensarea benzoinică

$$Ar-CH=O + Ar-CH=O \longrightarrow Ar-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-Ar$$

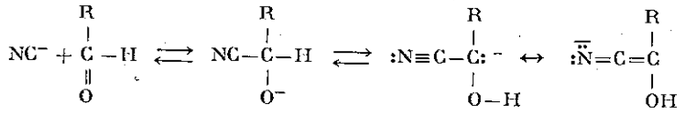
Condiţii: cataliză specifică a ionului NC^-

Aldehidele aromatice (cu excepţia nitrobenzaldehidelor) suferă sub acţiunea ionului cian (cianură de potasiu sau de sodiu, nu şi a acidului cianhidric) o reacţie de condensare în care rezultă un cetoalcool. Din benzaldehidă se obţine benzoina. De la numele benzoinei, compusul reprezentativ al clasei, acest tip de condensare a fost denumit *condensare benzoinică*.

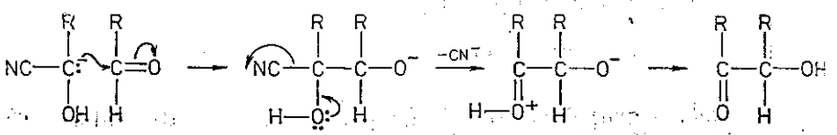
$$C_6H_5-CHO + C_6H_5-CHO \xrightarrow{CN^-} \underset{\text{Benzoină}}{C_6H_5-CO-CHOH-C_6H_5}$$

Aldehidele alifatice nu dau această reacţie deoarece în prezenţa ionului cian, bazic, ele suferă cu viteză mai mare, o reacţie de condensare aldolică.

Mecanismul condensării benzoinice are o primă etapă comună cu formarea cianhidrinelor (v. § 24.6.1.A.f) şi anume adiţia nucleofilă a ionului cian la grupa carbonil. Anionul cianhidrinei (în absenţa unui donor de proton, acidul cianhidric, necesar pentru a trece în cianhidrina stabilă) se izomerizează, la echilibru, într-un carbanion stabilizat prin conjugare cu grupa $C\equiv N$.

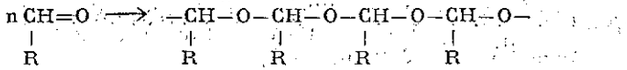


Carbanionul se adiţionează apoi la grupa carbonil a altei molecule de aldehidă, prin atac nucleofil, normal. Final, ionul cian este eliminat din intermediarul de adiţie. Motorul reacţiei de expulzare a grupei CN^- îl constituie energia ce se cîştigă la formarea grupei carbonil.

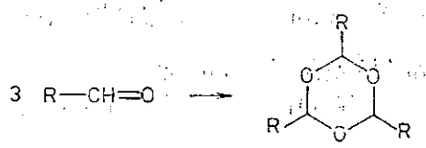


B. Polimerizarea aldehidelor inferioare

a. Polimeri liniari



b. Oligomeri trimoleculari, ciclici



Formaldehida şi acetaldehida şi alte aldehide alifatice inferioare (în măsură mai mică) au tendinţa de a da naştere „spontan" la polimeri liniari sau ciclici, în care resturile de aldehidă sînt unite între ele prin legături C—O—C, deci prin intermediul atomului de oxigen. Prin aceasta reacţiile de polimerizare se deosebesc de reacţiile de condensare în care legăturile între molecule se fac prin atomi de carbon (legături C—C).

Formaldehida are tendinţa de a forma polimeri liniari; acetaldehida formează trimeri ciclici.

Polimerii formaldehidei. Formaldehida, gaz cu p.f. −19°, nu se poate păstra ca atare. La −80° se polimerizează formînd o masă dură, cu greutate moleculară mare şi rezistenţă mecanică, paraformaldehida. Polimerizarea este exotermă ($\Delta H = -36{,}7$ kcal · mol^{-1}).

Prin introducerea formaldehidei în soluţie apoasă se formează polimeri cu grade de polimerizare mai mici (numite polioximetilene), cu structură liniară. Soluţia apoasă de formaldehidă, cu concentraţie de aprox. 40% (formol), conţine formaldehida sub forma de astfel de polimeri inferiori. La încălzire aceştia se depolimerizează, ceea ce explică faptul că aceste soluţii dau reacţiile formaldehidei. Polioximetilenele sînt formate din catene liniare care au la capete (ca grupe terminale) resturi din moleculele dizolvantului sau ale agentului de condensare.

Polimerizarea este catalizată de urme de acizi sau de baze (chiar şi cele aparent spontane). Urmele de apă sînt suficiente pentru a declanşa reacţia.

Paraformaldehida, obţinută prin concentrarea soluţiilor apoase de formol, conţine polimeri cu $n = 10—50$. Prin tratarea soluţiilor apoase cu hidroxizi sau cu acizi se obţin polimeri cu $n = 50—100$ (polioximetilene) care au ca grupe terminale grupe OH (apă), OCH_3 (dacă reacţia s-a făcut în CH_3OH) sau un rest de acid sulfuric (OSO_3H, în reacţiile catalizate de acest acid).

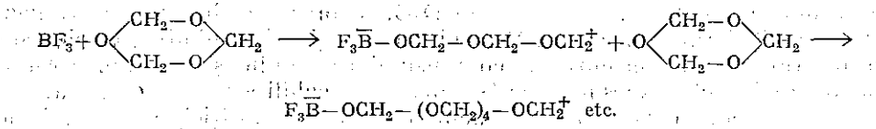
$$n\,CH_2O \longrightarrow HO-(CH_2-O)_n-CH_2-O-R \quad (OR = OH,\ OCH_3,\ OSO_3H)$$

Polimerizarea catalizată de acizi are ca intermediar cationul aldehidei protonate care se adiţionează la oxigenul grupei carbonil (adiţie electrofilă).

$$H^+ + O=CH_2 \rightleftharpoons H-\overset{+}{O}=CH_2 \leftrightarrow HO-CH_2^+ \xrightarrow{O=CH_2} HO-CH_2-O-CH_2^+ \text{ etc.}$$

Trimerul ciclic al formaldehidei se numeşte *trioxan*. Se obţine prin încălzirea formaldehidei cu puţin acid sulfuric, în vas închis; trioxanul are p.t. 64° şi p.f. 115°.

Prin tratarea trioxanului cu BF_3 se obţin polimeri de poliformaldehidă, cu rezistenţă mare. Lungimea catenelor (gradul de polimerizare) în procedeele industriale se dirijează prin adaos de izocianaţi care blochează grupele hidroxil marginale.



Poliformaldehida macromoleculară poate fi prelucrată în fire sau laminată în filme, cu rezistenţă mare.

Polimerii acetaldehidei. Prin trimerizarea, catalizată de urme de acizi, a acetaldehidei se obţine trimerul ciclic, paraacetaldehida sau paraldehida. Reacţia decurge pînă la stabilirea unui echilibru. La temperatură joasă echilibrul este deplasat spre polimer, reacţia de polimerizare fiind exotermă. Depolimerizarea este endotermă (amestecul se răceşte). Prin încălzirea paracetaldehidei în prezenţă de o urmă de catalizator acid şi distilarea acetaldehidei din amestec, se obţine cantitativ acetaldehidă. Paracetaldehida are p.t. 10° şi p.f. 124°.

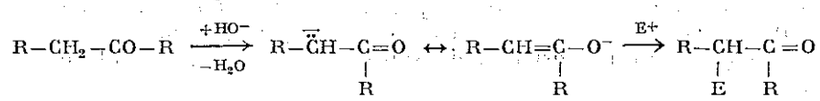
Polimerul macromolecular al acetaldehidei, solid amorf, se numeşte metaldehidă.

24.6.4. REACŢII ALE POZIŢIEI α FAŢĂ DE GRUPA CARBONIL

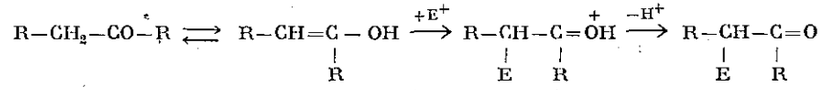
Atomii de hidrogen din poziţiile α faţă de grupa carbonil se substituie cu unii reactanţi electrofili, în reacţii catalizate de acizi sau de baze (E = D, Cl, Br, I, R, NO).

$$R-CH_2-CO-R + E^+ \longrightarrow R-\underset{\displaystyle E}{\underset{|}{CH}}-CO-R$$

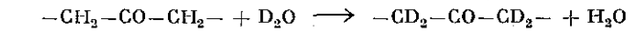
În reacţiile catalizate de baze reacţionează anionul enolat al compusului carbonilic; electrofilul E^+ se leagă de carbon.



În reacţiile catalizate de acizi participă enolul liber care adiţionează electrofilul la legătura dublă. Enolul se află la echilibru cu forma cetonică şi deşi este în concentraţie mică, pe măsură ce reacţionează are loc deplasarea echilibrului pînă la consumarea totală a compusului carbonilic.



A. Deuterarea

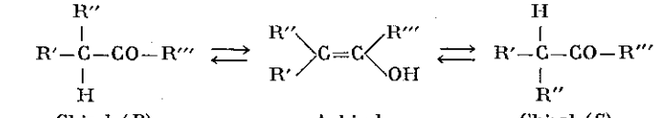


Catalizator: D^+ sau DO^-

Aldehidele şi cetonele schimbă atomii de hidrogen din poziţiile α cu atomi de deuteriu, la tratare cu D_2O, în prezenţă de catalizatori acizi (DCl, D_2SO_4) sau bazici (NaOD). Viteza reacţiei de schimb izotopic este proporţională cu concentraţia compusului carbonilic şi a catalizatorului (acid sau bazic). Excesul de D_2O deplasează echilibrul spre dreapta.

Deuterarea este utilizată pentru marcarea poziţiei α în studii de mecanisme de reacţie.

B. Racemizarea

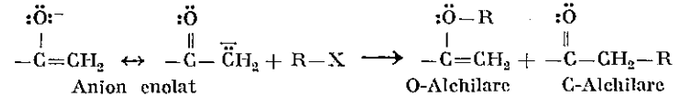


Chiral (*R*) Achiral Chiral (*S*)

Prioritatea scade: $COR''' > R' > R'' > H$

Compuşii carbonilici optic activi cu atom de carbon chiral în poziţia α şi la care este ataşat un atom de hidrogen se racemizează în cataliză acidă sau bazică prin intermediul enolului, respectiv al ionului enolat, plan şi achiral. Racemizarea poate fi urmărită prin scăderea rotaţiei optice. Viteza reacţiei de racemizare este egală cu viteza reacţiei de enolizare şi de deuterare, cele trei reacţii avînd aceiaşi intermediari. În soluţie de D_2O racemizarea compusului carbonilic optic activ este însoţită de încorporare de deuteriu.

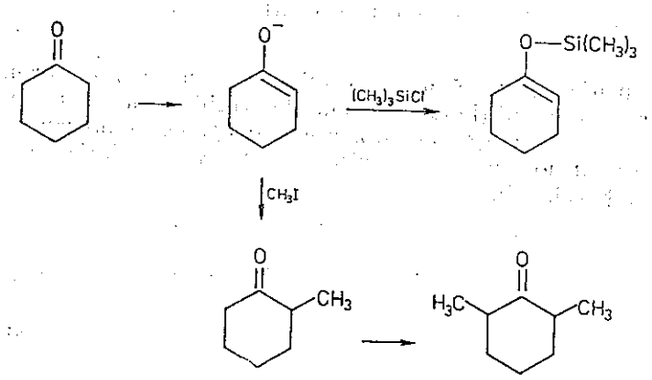
C. Alchilarea ionului enolat



Anion enolat O-Alchilare C-Alchilare

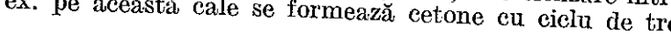
Anionul enolat, ambident, poate reacţiona cu agenţi de alchilare atît la oxigen cît şi la carbon. Favorizarea O-alchilării sau a C-alchilării este dependentă în primul rînd de natura agentului de alchilare şi anume de reactivitatea acestuia.

Reacţia de O-alchilare este controlată cinetic; această reacţie nu este reversibilă. Compuşii halogenaţi foarte reactivi, de ex. $ROCH_2Cl$, eter clorurat, clorurile acide, RCOCl, α-halogenocetonele, reacţionează preferenţial la oxigen; trimetilclorsilanul, $(CH_3)_3SiCl$, reacţionează exclusiv la oxigen. Compuşii halogenaţi primari, mai puţin reactivi, reacţionează la carbon.

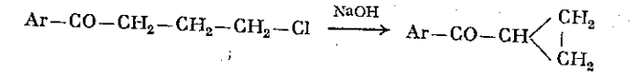


Deoarece cetonele sînt acizi slabi, pentru enolizarea acestora şi formarea ionului enolat se utilizează baze tari (trifenilmetan sodat, $(C_6H_5)_3C^-\ Na^+$, diizopropilamin-litiu, $(i\text{-}C_3H_7)_2N^-\ Li^+$, sau hidrură de sodiu, NaH).

Metilcetonele pot fi astfel alchilate pînă la trimetilderivat.



În halogenocetone cu halogenul mai îndepărtat în catenă faţă de grupa carbonil au loc, la tratare cu baze, reacţii de ciclizare intramoleculară. De ex. pe această cale se formează cetone cu ciclu de trei atomi.



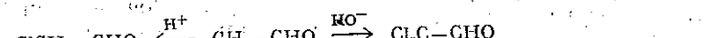
Ciclizarea are loc în cazul în care factorul entropic pentru închiderea ciclului este favorabil (ciclu de 3—6 atomi).

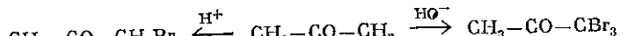
D. Halogenarea

X = Cl, Br, I

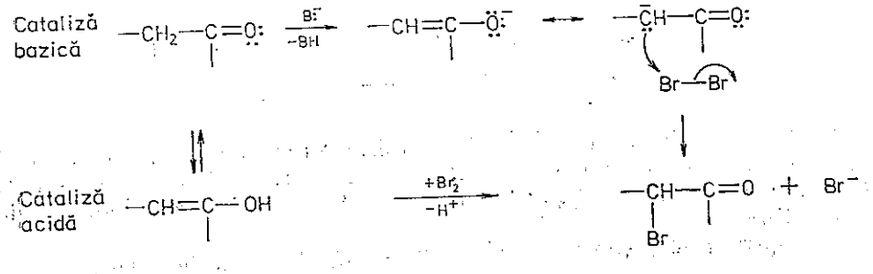
Condiţii: cataliză acidă sau bazică

Aldehidele și cetonele enolizabile reacționează cu halogeni, în cataliză acidă sau bazică, dînd produși de substituție în poziția α. În reacțiile catalizate de acizi se pot izola produși monohalogenați; în reacțiile catalizate de baze se obțin direct compuși dihalogenați sau trihalogenați (după numărul de atomi de hidrogen existenți la carbonul α).

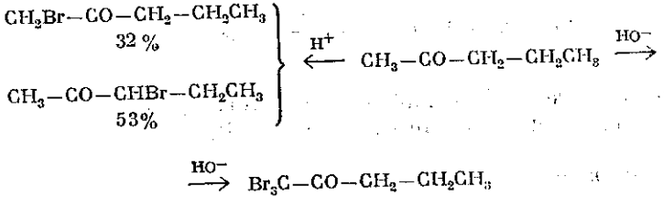




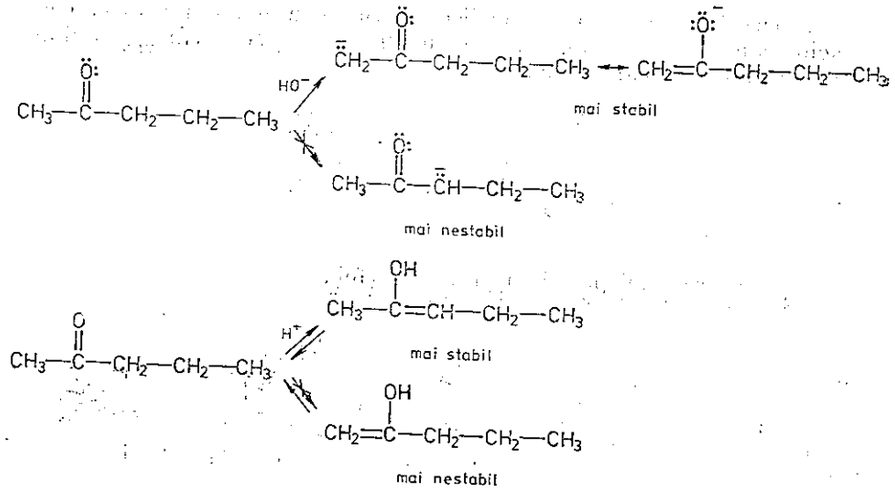
Substituția aparentă a atomului de hidrogen α cu brom este în realitate o reacție de adiție de halogen, electrofilă, la legătura dublă C=C din enol sau enolat, decurgînd conform schemei generale prezentate înainte, în care E^+ este un ion de brom pozitiv (format prin polarizarea moleculei de brom, v. § 7.6.1.F).



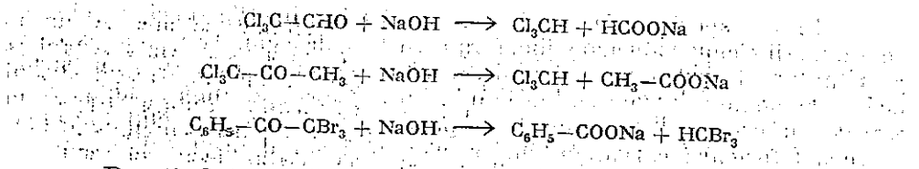
La halogenarea metil-alchilcetonelor în cataliză acidă predomină compus α-halogenat la grupa CH_2 din restul alchil. În cataliză bazică se formează produs de substituție la gruparea metil.



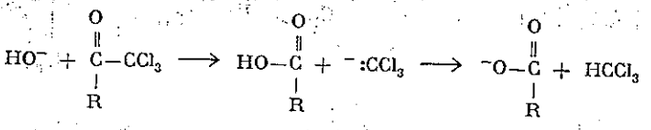
Explicația acestei diferențe de comportare are la bază considerente termodinamice și anume, stabilitatea mai mare a enolului mai substituit decît a enolului marginal (în cataliza acidă) și stabilitatea mai mare a carbanionului primar față de cel secundar (în cataliza bazică).



Reacția haloformă (v. § 17.4 și 24.6.2.B.b). Halogenarea metilcetonelor în cataliză bazică cu exces de halogen duce la trihalogenocetone. În prezență de exces de hidroxid alcalin are loc o reacție de scindare hidrolitică în urma căreia se obține un trihalogenometan și acid carboxilic.

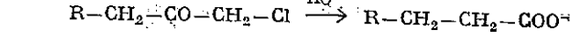


Reacția haloformă este o reacție de substituție nucleofilă bimoleculară în care grupa deplasabilă este anionul $Cl_3C:^-$

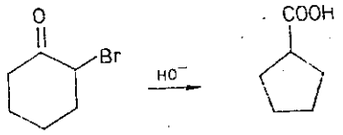


Reacția haloformă se utilizează pentru sinteze de acizi din metilcetone (v. oxidarea indirectă a compușilor carbonilici, § 24.6.2.B.b). În acest scop se tratează cetona cu brom sau clor și exces de hidroxid, fără a se izola trihalogenoderivatul intermediar.

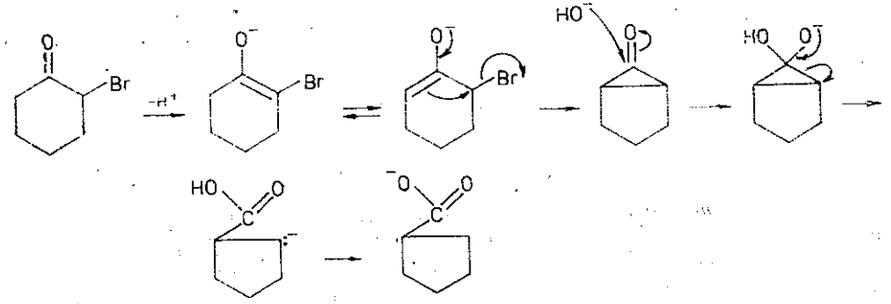
Transpoziția Favorski. Cetonele α-halogenate dau o reacție de alchilare intramoleculară, cu intermediar ciclopropanonic, care, sub influența bazei, suferă deschidere de ciclu și dă anionul acidului carboxilic cu schelet transpus.



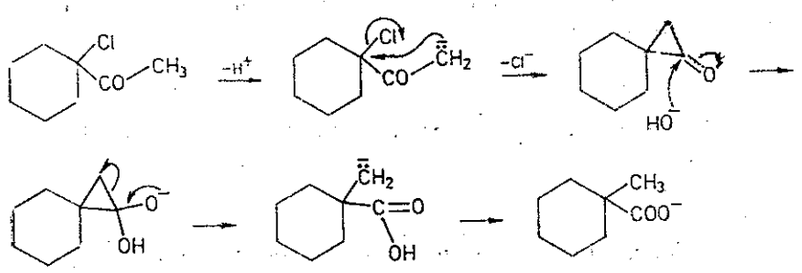
În cazul α-bromcetonelor ciclice reacția decurge cu îngustarea ciclului cicloalcanic. De ex. din α-bromciclohexanonă se formează anionul acidului ciclopentancarboxilic.



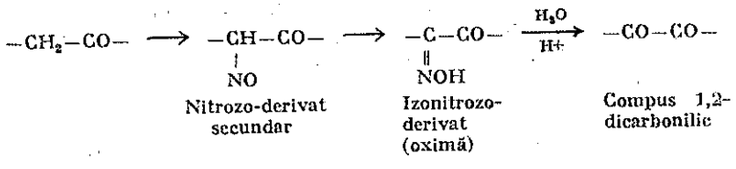
Etapele reacției pot fi formulate astfel:



În transpoziția Favorski a α-clorciclohexilmetilcetonei se obține acid α-metil-ciclohexancarboxilic, fără îngustare de ciclu. Aceasta se explică prin faptul că numai grupa metil are hidrogen enolizabil. Intermediarul ciclopropanonic reacționează cu ionul hidroxil formînd anionul hidratului care se stabilizează prin formarea grupei carboxil. Ruperea inelului are loc în sensul formării carbanionului primar, mai stabil decît cel terțiar.

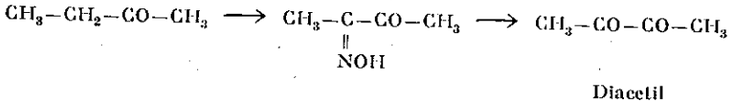


E. **Reacția cu acidul azotos. Reacția de izonitrozare**

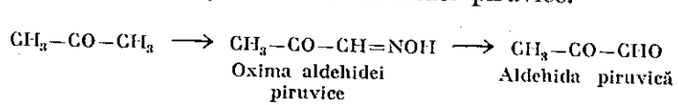


Acidul azotos (în mediu acid) sau nitriții de alchil (în prezență de etoxizi) reacționează cu monocetonele în poziția α față de grupa carbonil dînd nitrozo-derivați secundari (sau primari în cazul metilcetonelor), care trec în formele tautomere stabile, izonitrozo-derivații sau monoximele compușilor 1,2-dicarbonilici.

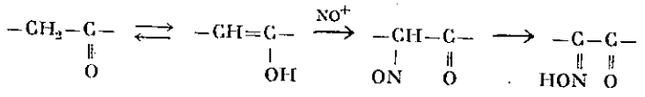
Din metiletilcetonă se obține izonitrozometiletilcetona sau monooxima diacetilului.



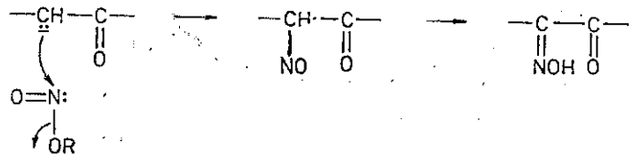
Din acetonă se obține oxima aldehidei piruvice.



În mediu acid, acidul azotos reacționează cu enolul compusului carbonilic, prin adiția electrofilă a ionului de nitrozoniu, NO^+, la legătura dublă din enol.



Nitriții de alchil reacționează în cataliză bazică (etoxid de sodiu). În aceste condiții are loc o reacție între anionul enolat al compusului carbonilic care deplasează grupa RO^- din molecula de nitrit de alchil.



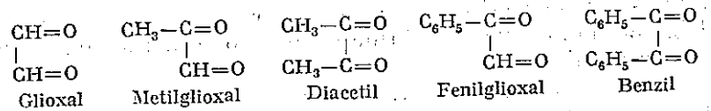
24.7. COMPUȘI DICARBONILICI

Se cunosc compuși carbonilici cu două sau mai multe grupe carbonil. Ei se clasifică după pozițiile reciproce ale grupelor carbonil și se denumesc utilizînd nomenclatura de la compușii monocarbonilici, după poziția grupelor carbonil, notată prin cifre sau literele alfabetului grecesc:

R−CO−CO−R	R−CO−CH₂−CO−R	R−CO−CH₂CH₂−CO−R
1,2 sau α	1,3 sau β	1,4 sau γ

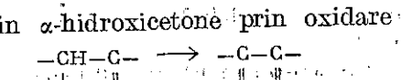
24.7.1. COMPUŞI 1,2-DICARBONILICI

A. *Nomenclatură.* Primii reprezentanţi din seria dialdehidelor şi a dicetonelor au denumiri comune:



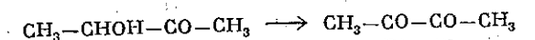
B. *Metode de sinteză.* Compuşii 1,2-dicarbonilici se obţin prin reacţii de oxidare blîndă a grupelor hidroxil sau CH_2 din poziţia α faţă de o grupă carbonil.

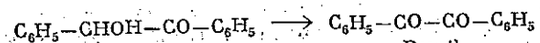
a. Din α-hidroxicetone prin oxidare



Condiţii: CrO_3 · piridină sau DMSO

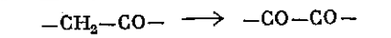
α-Hidroxicetonele numite aciloine (v. § 5.3.3.C) dau prin oxidare blîndă (cu dimetilsulfoxid, DMSO, sau cu complex CrO_3·piridină) dicetone alifatice. Oxidarea mai energică duce la ruperea legăturii dintre cele două grupe carbonil şi formarea de acizi.





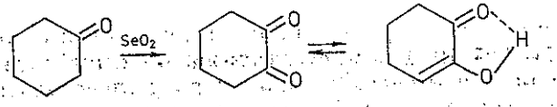
Deoarece aciloinele se obţin din esteri (v. condensarea aciloinică, § 5.3.3.C) metoda permite formarea de 1,2-dicetone aciclice şi ciclice.

b. Din monocetone prin oxidarea grupei CH_2 din poziţia α.



Condiţii: SeO_2 în dioxan

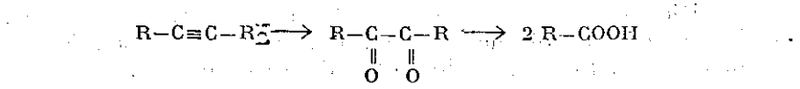
Gruparea α-CH_2 se oxidează la grupa C=O prin încălzire cu bioxid de seleniu în soluţie de dioxan (grupa CH_3 se oxidează la grupa CHO mai greu, necesită timp mai îndelungat de încălzire şi randamentele sînt mici).



Ciclohexandiona, obţinută prin oxidarea ciclohexanonei, se află sub forma unui ceto-enol, stabilizat printr-o legătură de hidrogen intramoleculară.

c. Prin izonitrozarea grupei α-CH_2 şi hidroliză se obţin compuşi 1,2-dicarbonilici (dialdehide, dicetone şi cetoaldehide; § 24.6.4.E).

d. Din acetilene disubstituite prin oxidare cu $KMnO_4$



Prin oxidarea acetilenelor, în mediu neutru, se obţin 1,2-dicetone; în condiţii mai energice se obţin două molecule de acid, prin ruperea legăturii CO–CO.

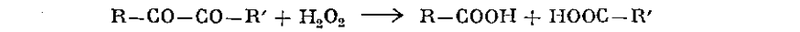
e. Glioxalul se obţine industrial prin dehidrogenarea glicolului, în fază de vapori, în prezenţă de catalizator de cupru metalic, la 250°.

C. *Proprietăţi fizice caracteristice.* 1,2-Dicetonele se caracterizează prin culoarea lor, galbenă. Gruparea CO–CO este o grupă cromoforă.

Glioxalul formează un dihidrat stabil în soluţie apoasă, $(HO)_2CH–CH(OH)_2$; anhidru, este un lichid galben cu p.f. 51° şi p.t. 15°. Diacetilul este lichid galben, p.f. 88°; se găseşte în natură, de ex. în unt al cărui miros îl determină. Benzilul este galben deschis; p.t. 95°.

D. *Reacţii chimice specifice.* În afară de reacţiile normale caracteristice grupelor carbonil (adiţii nucleofile, reducere etc.), compuşii 1,2-dicarbonilici dau unele reacţii caracteristice determinate de vecinătatea celor două grupări CO.

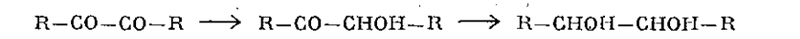
a. Ruperea oxidativă a legăturii CO–CO



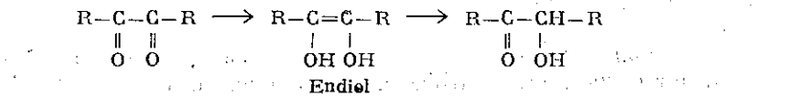
Condiţii: H_2O_2 în soluţie de alcool butilic terţiar

Legătura ce uneşte cele două grupe carbonil se rupe oxidativ la tratare cu apă oxigenată dînd două molecule de acid.

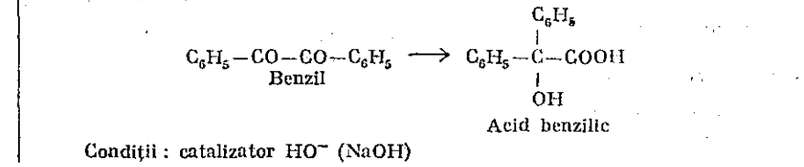
b. Reducerea la ceto-alcooli şi dioli



Reducerea catalitică sau cu hidruri complexe duce pînă la dioli. Reducerea cu sodiu şi alcool are loc prin intermediul unui en-diol, care trece în forma tautomeră. În multe cazuri cetoalcoolul poate fi izolat.



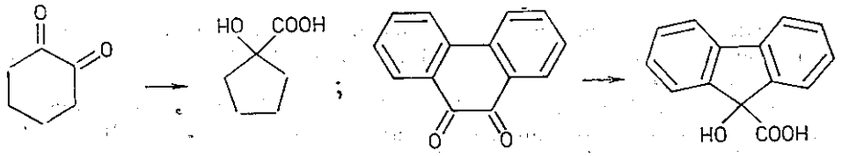
c. Transpoziţia benzilică



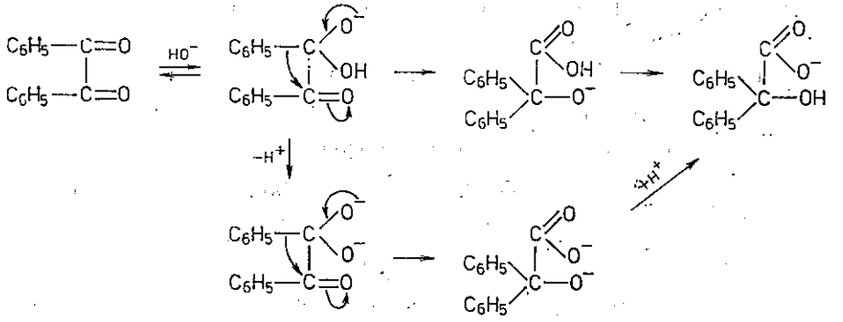
Condiţii: catalizator HO^- (NaOH)

Prin încălzirea benzilului cu hidroxid de sodiu diluat, se obține cu randament mare acidul hidroxidifenilacetic sau acidul benzilic (J. v. Libig, 1838). Transpoziția 1,2-dicetonelor (care nu pot da condensări aldolice-crotonice) în α-hidroxiacizi este o reacție generală specifică acestor compuși.

Dicetonele ciclice reacționează cu îngustare de ciclu. Din 1,2-ciclohexandionă se obține acid hidroxiciclopentancarboxilic; din fenantrenchinonă se formează acid hidroxifluorencarboxilic.



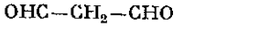
Transpoziția benzilică este o reacție catalizată specific de ionul hidroxil. Reacția constă într-o adiție rapidă a ionului HO^- la una din cele două grupe carbonil. Migrarea grupei fenil (sau îngustarea de ciclu) are loc în anionul intermediar. Anionul alcoolului se protonează iar grupa carboxil trece în ionul de carboxilat. În altă interpretare, nu este exclus ca ionizarea grupei carboxil să aibă loc în produsul de adiție al grupei HO^- la grupa carbonil; în acest caz transpoziția are loc într-un dianion.



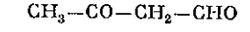
d. Compușii 1,2-dicarbonilici reacționează cu amoniac și cu amine dînd compuși heterociclici (v. § 32.1.3.D.a).

24.7.2. COMPUȘI 1,3-DICARBONILICI

A. *Nomenclatură.* În afară de nomenclatura sistematică din clasa compușilor carbonilici se utilizează o nomenclatură bazată pe denumirea acidului corespunzător, căruia i se adaugă termenul de aldehidă sau cetonă.

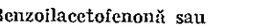


Dialdehidă malonică



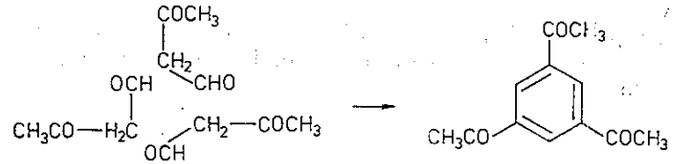
Aldehidă acetilacetică sau formilacetonă

Acetilacetonă



Benzoilacetofenonă sau dibenzoilmetan

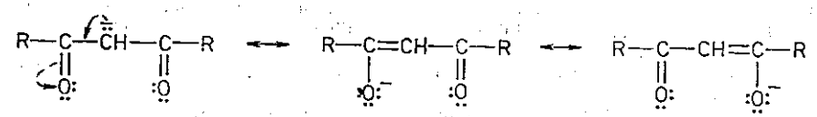
B. *Structură. Proprietăți caracteristice.* În compușii 1,3-dicarbonilici grupa CH_2 cuprinsă între cele două grupe carbonil are o reactivitate deosebit de mare. Dialdehida malonică și aldehida acetilacetică nu pot fi izolate în stare liberă. Ele există sub formă de săruri, din care la acidulare se obțin produși de condensare, cu inel benzenic. Din formilacetonă se obține triacetilbenzen.



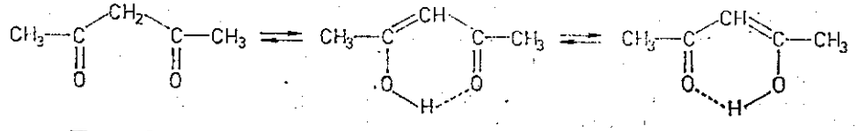
Formilacetonă 1,3,5-Triacetilbenzen

1,3-Dicetonele sînt combinații stabile. Grupa CH_2 cuprinsă între cele două grupe carbonil este puternic acidifiată. Acetilacetona, $CH_3COCH_2COCH_3$, are pK_a 9.

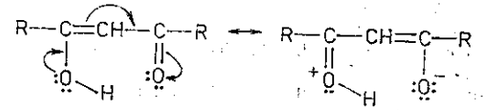
Acidifierea se datorează faptului că anionul enolat care ia naștere prin eliminarea protonului din grupa CH_2 este stabilizat prin conjugare izovalentă.



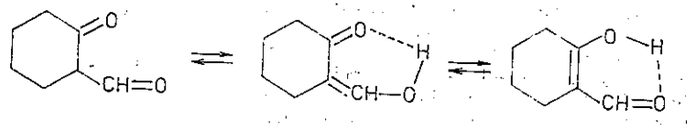
Compușii 1,3-dicarbonilici se află în echilibru cu formele tautomere enolice:



Formele enolice sînt stabilizate prin legături de hidrogen intramoleculare și printr-o conjugare internă între electronii p ai oxigenului enolic și electronii oxigenului carbonilic.



Cetoaldehidele de felul formilciclohexanonei există numai sub forme enolice.



C. *Metode de sinteză.* Compușii 1,3-dicarbonilici se sintetizează prin condensarea esterilor acizilor carboxilici cu cetone.

$$R{-}COOR + CH_3{-}CO{-}R \longrightarrow R{-}CO{-}CH_2{-}CO{-}R + ROH$$

Despre mecanismul acestei condensări, v. Condensarea Claisen (§ 29.3.2.A).

D. *Proprietăți chimice.* Reacțiile β-dicetonelor, asemănătoare cu ale esterilor β-cetonici, vor fi discutate mai departe, la cap. esteri β-cetonici (v. § 29.3).

Întrebări

● 24.1. Dați denumirile științifice și comune ale următorilor compuși carbonilici:
a. CH_2O, b. CH_3CHO, c. C_6H_5CHO, d. CH_3COCH_3, e. $(CH_3)_3CCOCH_3$, f. $(CH_3)_3CCH_2COCH_2CH_3$, g. $(CH_3)_2CHCOCH_2CH_2CH_3$, h. $(CH_3)_3CCOC_6H_5$.

● 24.2. Scrieți formulele următorilor compuși:
a. aldehida salicilică, b. vanilina, c. safrolul, d. dietilacetalul acetaldehidei, e. etilenacetalul acetonei, f. fenilhidrazona acetofenonei, g. oxima metiletilcetonei, h. cianhidrina acetonei, i. nitrilul acidului mandelic, j. combinația bisulfitică a benzaldehidei, k. ciclohexanonoxima, l. azina benzaldehidei, m. baza Schiff a benzaldehidei cu anilina, n. aldol, o. aldehida crotonică, p. aldehida cinamică, r. metilvinilcetona, s. benzilidenacetona, t. urotropina, u. novolac, v. resita, x. bisfenol, y. cloral.

● 24.3. Arătați structura electronică a grupei carbonil. Discutați proprietățile fizice și chimice caracteristice ale acestei grupe funcționale.
a. Arătați ce se înțelege prin adiție nucleofilă. În ce condiții decurge reacția cu un nucleofil puternic și în ce condiții are loc cu un nucleofil slab? Dați exemple caracteristice.
b. Explicați acidifierea hidrogenului din poziția α față de grupa carbonil. Ce grupe acidifiante cunoașteți?
c. Formulați mecanismul enolizării acetonei în cataliză bazică și în cataliză acidă.

● 24.4. Prin tratarea acetonei cu D_2O și catalizator acid sau bazic are loc schimbul atomilor de hidrogen cu atomi de deuteriu. Arătați mecanismul acestei reacții.

● 24.5. Arătați în ce condiții se obțin din hidrocarburile corespunzătoare sau din alcoolii respectivi următoarele combinații carbonilice:
a. benzaldehida, b. acetofenona, c. acetaldehida, d. metiletilcetona, e. aldehida izobutirică, f. fluorenona, g. α-tetralona, h. β-tetralona, i. acenaftenona.

● 24.6. Arătați condițiile în care se obține acetaldehidă din clorură de acetil și benzaldehidă din clorură de benzoil.

● 24.7. O metodă importantă pentru a obține cetone aromatice este metoda Friedel-Crafts.
Scrieți mecanismul general al sintezei cetonelor prin metoda Friedel-Crafts. Arătați rolul catalizatorului și intermediarii reacției. Care este proporția de catalizator (molar) necesară? Explicați răspunsul.

● 24.8. Sintetizați prin reacție Friedel-Crafts următoarele cetone:
a. acetofenona, b. propiofenona, c. terț-butilfenilcetona, d. fenilizoamilcetona, e. α- și β-acetilnaftalina, f. α-tetralona, g. benzofenona.

● 24.9. Cum se obțin ciclohexilmetilcetona și 2-clorciclohexilmetilcetona din ciclohexenă?

● 24.10. Ce reacții au loc la tratarea ciclohexanului cu clorură de acetil în prezență de clorură de aluminiu?

● 24.11. O metodă industrială pentru a obține aldehidă butirică și aldehidă izobutirică are la bază reacția propenei cu oxid de carbon în prezență de catalizatori. Care este catalizatorul acestei sinteze? Scrieți mecanismul acestei reacții. Cum se numește această sinteză?

● 24.12. Indicați metodele industriale pentru obținerea următorilor compuși carbonilici:
a. formaldehida, b. acetaldehida, c. acetona, d. benzaldehida, e. metiletilcetona, f. ciclohexanona, g. α-tetralona.
Dacă cunoașteți mai multe variante, menționați fiecare cu mecanismul ei.

● 24.13. Pornind de la substanțele înscrise în paranteze și utilizînd reactivii necesari propuneți etapele sintezelor următorilor compuși carbonilici:

a. benzaldehidă (benzen), b. benzaldehidă (toluen), c. acetofenonă (benzen), d. fenilacetaldehidă (benzen), e. benzofenonă (benzen), f. 2-acetil-1-metilciclopentan (ciclohexan), g. 2,4-dinitroacetofenonă (benzen), h. antrachinonă (benzen), i. propiofenonă (acid benzoic), j. tricloracetaldehidă sau cloral (etanol), k. monocloracetonă și tricloracetonă (acetonă).

● 24.14. Scrieți rezultatul următoarelor reacții:

a. $C_6H_{11}COOH + CH_3Li \longrightarrow ?$

b. $C_6H_{11}COCl + (CH_3)_2CuLi \longrightarrow ?$

c. $C_6H_{11}COCl + CH_3MgBr \longrightarrow ?$

● 24.15. Preparați dietilacetalul ciclopentanonei. Justificați metoda aleasă.

● 24.16. Propuneți reacții analitice de recunoaștere ale aldehidelor.

● 24.17. Arătați produșii de reacție ai acetaldehidei și ciclopentanonei cu următorii reactivi (dacă nu are loc reacție, explicați):
a. $LiAlH_4$, b. $NaBH_4$, c. CH_3OH, d. $CH_3OH + H^+$, e. H_2O, catalizator H^+ sau HO^-, f. $HOCH_2CH_2OH$, g. $HSCH_2CH_2SH$, apoi Ni-Raney, h. NH_3, i. $NH_3 + H_2$ cat., j. H_2NOH, k. C_4H_9ONO, l. $H_2NNHCONH_2$, m. H_2NNH_2, n. $H_2NNH_2 + C_2H_5ONa$ la cald, o. Br_2 în acid acetic, p. $Br_2 + NaOH$, r. $C_6H_5NHNH_2$.

● 24.18. Arătați pe ce căi se pot obține, pornind de la ciclohexanonă, următorii compuși:
a. metilciclohexan, b. ester ciclohexilidenacetic, c. benzilidenciclohexanonă, d. 1-etilciclohexenă, e. 2-dimetilaminometilciclohexanonă, f. metilenciclohexan, g. acid adipic, h. acid ciclohexancarboxilic.

● 24.19. Scrieți mecanismul general al transpoziției Beckmann.
a. Ce se obține în transpoziția Beckmann a izopropilfenilcetoximei. Care din cele două grupări migrează?
b. Scrieți reacțiile de formare ale caprolactamei pornind de la fenol sau de la ciclohexan.

● 24.20. 3-Metil-2-pentanona are un atom de carbon chiral. Pornind de la unul din enantiomeri, la înlocuirea atomului de hidrogen din poziția α față de grupa carbonil cu deuteriu are loc și racemizare. Scrieți mecanismul reacției de schimb izotopic și de racemizare, în cataliză acidă și în cataliză bazică.

● 24.21. Ce se obține la tratarea acetofenonei cu brom în acid acetic? dar cu brom în cataliză bazică? Câți moli de brom se consumă în cele două cazuri? Ce se obține la tratare cu brom în soluție apoasă de hidroxid de sodiu în exces?

● 24.22. Ce se înțelege prin condensare aldolică și condensare crotonică? Scrieți mecanismul acestor reacții în cataliză bazică și acidă. Utilizați drept exemplu acetaldehida și acetona.

● 24.23. Scrieți produșii reacțiilor de condensare aldolică și crotonică ai următorilor compuși. Arătați cazurile în care aldolul nu este izolabil.

a. $C_6H_5CH{=}O + CH_3CH{=}O$

b. $CH_3CH_2CH{=}O + CH_3CH_2CH{=}O$

c. $CH_3CH{=}O + CH_3CH{=}CHCH{=}O$

d. $CH_3CH{=}O + CH_2{=}O$

e. $(CH_3)_2CHCH{=}O + CH_2{=}O$

f. $C_6H_5CH{=}O + C_6H_5COCH_3$

g. $C_6H_5CH{=}O + CH_3CO{-}O{-}COCH_3$

h. $C_6H_5CH{=}O + CH_3CH_2CH_2NO_2$

i. $(CH_3)_3CCH{=}O + H_2C(COOH)_2$

j. Ciclohexanonă + $CH_3CH{=}O$

k. Ciclohexanonă + CH_3NO_2

● 24.24. Aranjați în ordinea descrescîndă a reactivității față de hidroxilamină următorii compuși carbonilici:

a. benzaldehidă, b. acetonă, c. formaldehidă, d. acetofenonă, e. acetaldehidă, f. benzofenonă, g. tricloracetaldehidă, h. trimetilacetaldehidă, i. ciclohexanonă, j. ciclobutanonă.

În cazul în care nu are loc reacţie, explicaţi de ce.

● 24.25. Arătaţi reacţiile catalizate de acizi şi de baze ale formaldehidei cu următorii compuşi aromatici:

a. benzen, b. fenol, c. *para*-crezol, d. *meta*-crezol.

Comentaţi mecanismul reacţiilor, natura catalizatorilor, a intermediarilor şi proprietăţile compuşilor obţinuţi.

● 24.26. Ce sînt răşinile epoxi? Ce sînt novolacul şi bachelita?

● 24.27. Care sînt agenţii utilizaţi pentru oxidarea unei aldehide la un acid carboxilic?

a. Scrieţi mecanismul reacţiei de autoxidare a acetaldehidei la acid acetic. Ce rol joacă sărurile de cobalt în acest proces?

b. Scrieţi mecanismul autoxidării benzaldehidei pînă la acid benzoic.

● 24.28. Arătaţi o metodă industrială prin care se obţine acetat de etil din acetaldehidă. Discutaţi mecanismul reacţiei.

● 24.29. Care sînt aldehidele care dau reacţie Canizzaro? Explicaţi răspunsul. Scrieţi mecanismul acestei reacţii. Ce se înţelege prin reacţie Cannizzaro mixtă? Daţi exemple.

● 24.30. Aldehidele aromatice dau în prezenţa ionului cian o reacţie de condensare din care rezultă hidroxicetone aromatice.

a. Scrieţi mecanismul formării benzoinei din benzaldehidă.

b. Arătaţi ce se formează dacă tratarea benzaldehidei cu ion cian se face în prezenţă de acid cianhidric.

c. Ţinînd seama că unul din intermediari este comun, explicaţi mersul diferit al celor două reacţii.

● 24.31. Cum se poate obţine $C_6H_5CO-C(CH_3)_3$ din $C_6H_5CO-CH_3$?

● 24.32. Arătaţi ce se obţine la tratarea cu baze tari a următoarelor clorcetone:

a. $C_6H_5COCH_2CH_2CH_2Cl$, b. $C_6H_5CH_2COCH_2Cl$.

● 24.33. Nitrozoderivaţii alifatici au culoare albastră. Dacă se tratează metiletilcetona cu acid azotos se obţine un compus incolor. Arătaţi formula compusului rezultat. Produsul reacţiei izopropilfenilcetonei cu acidul azotos va fi colorat sau nu?

● 24.34. Preparaţi următorii compuşi dicarbonilici:

a. diacetil, b. benzil, c. fenilglioxal, d. glioxal, e. metilglioxal, f. ciclohexan-1,2-dionă, g. biciclo[2.2.1]heptan-2,3-dionă.

● 24.35. Arătaţi reacţiile caracteristice ale ciclohexan-1,2-dionei cu următorii reactivi:

a. H_2O_2, b. $NaBH_4$, c. $Na + C_2H_5OH$, d. KOH sol. conc., e. H_2NOH.

Scrieţi mecanismul reacţiei de la punctul d.

● 24.36. Scrieţi formele tautomere ale benzoilacetonei şi 1,3-ciclopentadionei. Explicaţi stabilitatea formelor enolice.

● 24.37. Pe baza următoarelor date spectrale şi chimice propuneţi formule pentru compuşii A, B şi C.

a. Un compus A cu formula moleculară $C_{10}H_{12}O$ prezintă absorbţie în IR la 1 700 cm^{-1}; în spectrul RMN (δ, ppm) are semnale la 7,2 (singlet, 5H), 3,6 (singlet, 2H), 2,2 (cuartet, 2H), 1,0 (triplet, 3H). Compusul nu dă reacţie haloformă.

b. Un compus B este izomer cu A. El prezintă absorbţie în IR la 1 710 cm^{-1}. În spectrul RMN prezintă următoarele semnale (δ, ppm) 7,2 (singlet, 5H), 2,8 (multiplet, 2H + 2H), 2,0 (singlet, 3H). Compusul dă reacţie haloformă.

c. Un compus C cu formula moleculară $C_9H_{10}O$ are o absorbţie în IR la 1 705 cm^{-1} iar în spectrul RMN prezintă semnale (δ, ppm) la 2,2 (singlet, 3H), 3,5 (singlet, 2H), 7,1 (multiplet, 5H). Compusul dă reacţie haloformă.

25. COMPUŞI CARBONILICI II. COMPUŞI CARBONILICI NESATURAŢI

25.1. CETENE

25.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Compuşii organici care conţin în moleculă legături duble C=C şi C=O cumulate se numesc cetene (de la primul termen al seriei, cetena, $CH_2=C=O$). Derivaţii monosubstituiţi ai cetenei se numesc aldocetene, prin analogie cu aldehidele; derivaţii disubstituiţi ai cetenei se numesc cetocetene (prin analogie cu cetonele).

$R-CH=C=O$	$R_2C=C=O$
Aldocetenă	Cetocetenă

25.1.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

Cetena, CH_2CO, termenul reprezentativ al clasei (descoperită de H. Staudinger, 1905) are structură similară cu alena (v. § 9.2). Planurile celor două legături duble cumulate sînt perpendiculare (fig. 25.1). Atomul

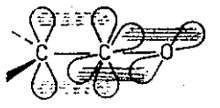


Fig. 25.1 — Structura cetenei.

de carbon central este hibridizat *sp*. El este unit cu un atom de carbon sp^2 şi cu un orbital *p* al oxigenului prin legături σ. Ceilalţi doi orbitali *p* ai carbonului central *sp* (aflaţi la unghi drept) se întrepătrund, unul cu orbitalul *p* al atomului de carbon iar celălalt cu un orbital *p* al oxigenului. Electronii neparticipanţi ai oxigenului se află în ceilalţi doi orbitali, *p* şi *s*.

Cetena este o moleculă polară. Cele două legături duble nefiind conjugate, se comportă în reacţii independent. Legătura C=C dă reacţii de cicloadiţie; legătura C=O dă reacţii de adiţie (v. mai departe).

25.1.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Metode generale de sinteză de aldocetene şi cetocetene

a. Eliminarea de hidracid din cloruri acide

$$R-CH_2-COCl + NR_3 \longrightarrow R-CH=C=O + \overset{+}{H}NR_3]Cl^-$$

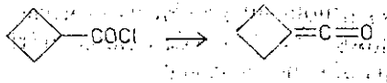
$$R_2CH-COCl + NR_3 \longrightarrow R_2C=C=O + \overset{+}{H}NR_3]Cl^-$$

Prin tratarea clorurilor acizilor carboxilici cu amine terţiare (trietilamină, piridină) în solvent inert, la rece, se elimină acid clorhidric (captat de amina terţiară) şi se formează cetene.

Din clorura acidului dicloracetic se obţine diclorcetena.

$$Cl_2CH-CO-Cl \longrightarrow Cl_2C=C=O$$

Din clorura acidului ciclobutilacetic se obţine ciclobutilcetena (o cetocetenă).



b. Prin dehalogenarea halogenurilor acizilor α-halogenaţi

$$R_2C(X)-CO-X \xrightarrow{Zn} R_2C=C=O$$

X = Cl, Br

Formarea de cetene prin tratarea halogenurilor acizilor α-halogenaţi cu praf de zinc este una din metodele clasice de obţinere de cetene (H. Staudinger, 1905). Se obţin pe această cale aldo- şi cetocetene.

$$CH_3-CH(Br)-CO-Br \longrightarrow CH_3-CH=C=O$$

Metilcetenă

$$(CH_3)_2C(Br)-CO-Br \longrightarrow (CH_3)_2C=C=O$$

Dimetilcetenă

B. Metode pentru sinteza cetenei

a. Descompunerea pirolitică a acetonei

$$CH_3-CO-CH_3 \xrightarrow{700^\circ} CH_2=C=O + CH_4$$

Cetena se obţine prin descompunerea termică a acetonei. În acest scop se trec vapori de acetonă peste o spirală de sîrmă incandescentă sau prin tuburi de oţel încălzite la 700°.

Formarea cetenei din acetonă este o reacţie homolitică cu mecanism înlănţuit.

Reacţii de iniţiere

$$CH_3-CO-CH_3 \longrightarrow CH_3^\bullet + CH_3CO^\bullet$$

$$CH_3CO^\bullet \longrightarrow CH_3^\bullet + CO$$

Reacţii de propagare

$$CH_3^\bullet + CH_3-CO-CH_3 \longrightarrow CH_4 + {}^\bullet CH_2-CO-CH_3$$

$${}^\bullet CH_2-CO-CH_3 \longrightarrow CH_2=C=O + CH_3^\bullet$$

b. Descompunerea (deshidratarea) acidului acetic

$$CH_3-COOH \xrightarrow{700^\circ} CH_2=C=O + H_2O$$

Iniţiator: fosfat de etil

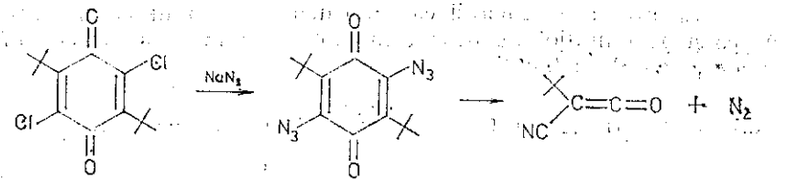
Prin trecerea vaporilor de acid acetic în tuburi de oţel, la 700—800°, în prezenţă de urme de fosfat de etil (ca iniţiator) se formează cetenă. Din acid propionic se obţine metilcetenă.

Cetena (gaz) se captează direct în substanţe cu care urmează să reacţioneze (v. mai departe).

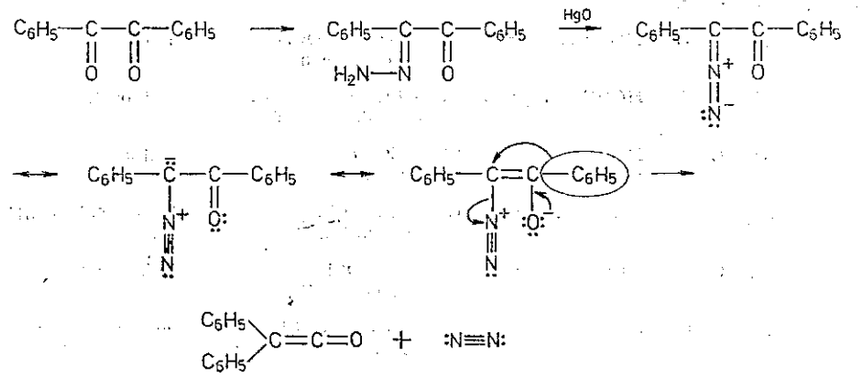
C. Metode speciale pentru termeni reprezentativi

a. terţ-Butilciancetena, este, spre deosebire de celelalte cetene, conservabilă în mediu inert şi anhidru (H. Moore, 1970).

terţ-Butilciancetena se obţine din di-terţ-butil-diazidochinonă prin descompunerea termică (la fierbere în soluţie benzenică).



b. Difenilcetena se obţine din hidrazona benzilului prin oxidare cu HgO la diazoderivat şi descompunerea termică a acestuia.



25.1.4. METODE INDUSTRIALE PENTRU FABRICAREA CETENEI

Cetena se fabrică în cantităţi mari prin descompunerea pirolitică a acetonei şi a acidului acetic; reacţia implică mari dificultăţi de ordin tehnic. Cetena se utilizează pentru prepararea anhidridei acetice şi a esterului acetilacetic.

25.1.5. PROPRIETĂŢI FIZICE

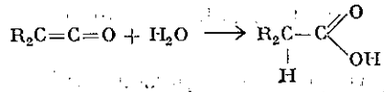
Cetena este un gaz cu p.f. −41°; dimetilcetena are p.f. +34° iar difenilcetena are p.f. 120°/3,3 mm.

Cetena şi aldocetenele sînt incolore; cetocetenele sînt colorate (galben; difenilcétena este roşie).

25.1.6. REACŢII ALE CETENELOR

A. Reacţii de adiţie la grupa C=O

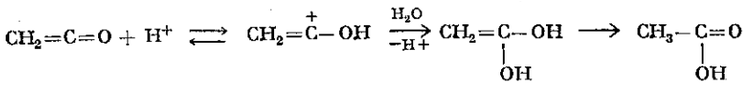
a. Adiţia apei



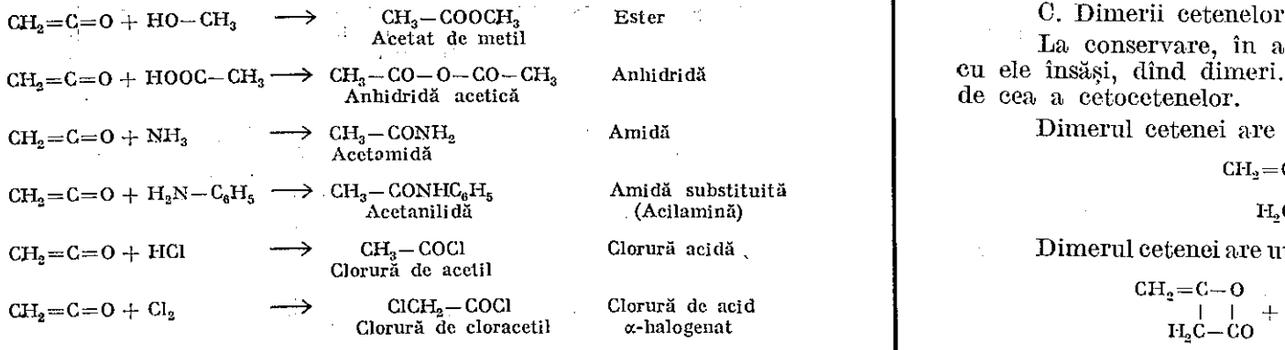
Cetenă — Acid

Cetenele pot fi considerate anhidride monomoleculare (superanhidride) ale acizilor carboxilici. În prezenţa apei trec în acizi carboxilici. Aldocetenele sînt mai reactive decît cetocetenele.

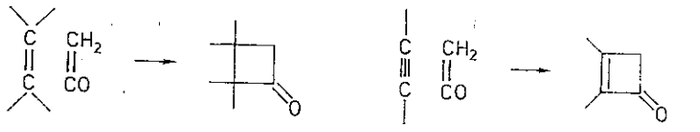
Adiţia apei are probabil ca intermediar cationul vinilic care captează apa şi trece în diolul geminal, un enol instabil; acesta trece în forma tautomeră, acidul carboxilic.



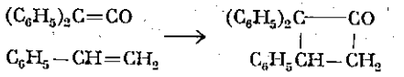
b. Adiţia compuşilor cu hidrogen activ la cetenă duce la derivaţi funcţionali ai acizilor. Cetena funcţionează ca un agent de acetilare, dînd restul CH_3-CO.



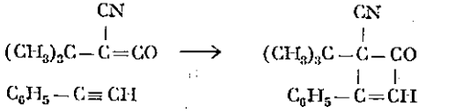
B. Reacţii de cicloadiţii



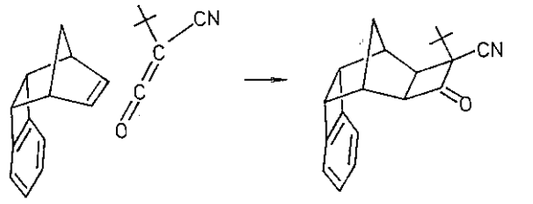
Legătura dublă C=C din cetene dă reacţii de cicloadiţii cu legătura dublă din alchene sau cu legătura triplă din acetilene, formînd derivaţi de ciclobutanonă, respectiv de ciclobutenonă. De ex. din difenilcetenă şi stiren se obţine o ciclobutanonă (H. Staudinger, 1920).



Din terţ-butilciancetenă şi fenilacetilenă se obţine o ciclobutenonă (M. Gheorghiu, M. Avram, 1973).



Adiţia cetenelor la sisteme biciclice norbornenice duce stereoselectiv la *exo*-ciclobutanone cu schelet norbornanic (M. Gheorghiu, L. Pîrvulescu, C. Drăghici, 1977).

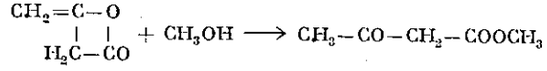


C. Dimerii cetenelor

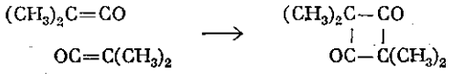
La conservare, în absenţă de alţi reactivi, cetenele reacţionează cu ele însăşi, dînd dimeri. Dimerizarea aldocetenelor ia un curs diferit de cea a cetocetenelor.

Dimerul cetenei are structura unei β-lactone nesaturate.

Dimerul cetenei are utilizări industriale; cu alcool dă ester acetilacetic



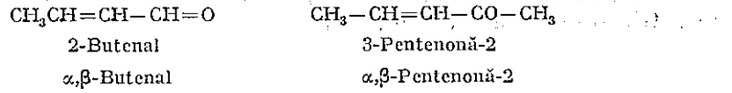
Cetocetenele dau dimeri cu inel ciclobutandionic. De ex. dimetilcetena dă tetrametilciclobutandionă.



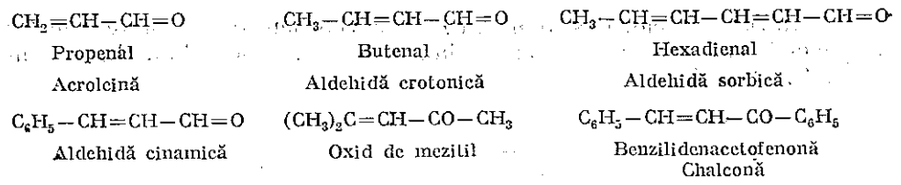
25.2. COMPUŞI CARBONILICI α, β-NESATURAŢI

25.2.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Numele compuşilor carbonilici nesaturaţi se formează după regulile generale. Poziţia legăturii duble se marchează prin cifre sau prin literele alfabetului grecesc, începînd cu atomul de carbon învecinat cu grupa carbonil.

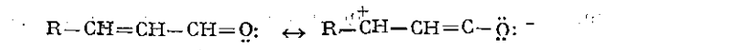


Numeroşi reprezentanţi au numiri comune:



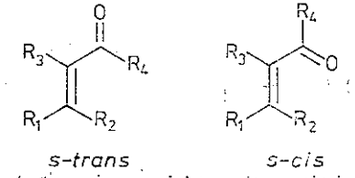
25.2.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

Între electronii π ai legăturii duble C=C şi electronii π ai grupei C=O există conjugare. Grupa C=O este capabilă să accepte electronii legăturii duble la oxigen, care capătă polaritate negativă iar atomul de carbon din poziţia β, de la capătul sistemului conjugat, capătă polaritate pozitivă. Ponderea structurii dipolare este semnificativă. Ea se manifestă în proprietăţile fizice şi chimice ale acestor compuşi.



Distanţele interatomice C–C (sp^2–sp^2) sînt mai scurte în acroleină (1,46 Å) decît cele din alcani (1,54 Å), parţial din cauza conjugării şi parţial din cauză tipului de hibridizare. Momentul electric al aldehidei crotonice este de 3,54 D, mai mare decît al aldehidei butirice (2,74 D) fără conjugare extinsă.

Compuşii carbonilici α,β-nesaturaţi pot adopta două conformaţii: *s-cis* şi *s-trans*.

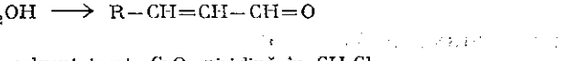


Cetonele în care R_2 este un atom de hidrogen sau aldehidele în care R_4 este hidrogen adoptă conformaţia *s-trans*. Dacă R_2 şi R_4 sînt grupe alchil cu volum mai mare, molecula adoptă conformaţia *s-cis*.

25.2.3. METODE DE SINTEZĂ

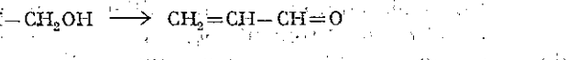
Metoda de sinteză a compuşilor carbonilici α,β-nesaturaţi, cu aplicaţiile cele mai generale, este condensarea crotonică a aldehidelor şi a cetonelor, reacţie care a fost discutată în paragraful 24.6.1.C. Alte metode au la bază reacţii de oxidare a alcoolilor nesaturaţi sau reacţii de dehidrohalogenare a compuşilor β-halogenocarbonilici.

A. Oxidarea alcoolilor nesaturaţi

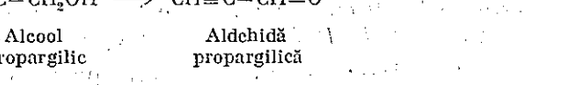


Condiţii: MnO_2 în solvent inert, CrO_3·piridină în CH_2Cl_2

Deoarece legătura dublă C=C este sensibilă la agenţi oxidanţi mai energici, utilizaţi pentru oxidarea alcoolilor la aldehide sau cetone (bicromat, acid cromic etc.), pentru oxidarea alcoolilor nesaturaţi la compuşi carbonilici nesaturaţi se utilizează agenţi de oxidare mai blînzi, în solvenţi inerţi (MnO_2 în hidrocarburi sau complex CrO_3·piridină în clorură de metilen).

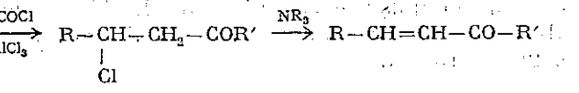


Metoda se aplică la oxidarea alcoolilor acetilenici.

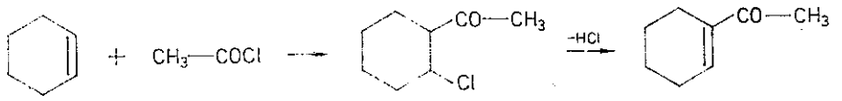


B. Prin reacţii de eliminare

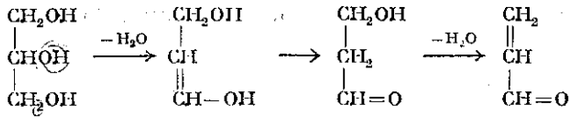
a. Eliminare de hidracid din β-halogenocetone



Prin adiţia clorurilor acide la alchene se formează β-clorcetone (v. § 24.3.I.c.) La tratare cu baze (de ex. trietilamină) se elimină hidracid şi se formează cetone α,β-nesaturate.



b. Acroleina se obţine prin eliminare de apă din glicerină, în prezenţă de acid sulfuric.



25.2.4. METODE INDUSTRIALE

Acroleina sau aldehida acrilică se obţine industrial din glicerină şi acid sulfuric, de obicei fără izolare (v. sinteza Skraup, § 31.4.3.A.a.).

Un procedeu catalitic constă în condensarea formaldehidei cu acetaldehidă în prezenţă de silicat de sodiu.

25.2.5. PROPRIETĂŢI FIZICE

Aldehidele şi cetonele α,β-nesaturate sînt substanţe lichide sau, termenii superiori, solide.

Acroleina (p.f. +52°) are miros înecăcios. Crotonaldehida (p.f. 102°) are miros aromat. Aldehida cinamică (p.f. 128°/20 mm) este un ulei cu miros de scorţişoară; serveşte în parfumerie. Benzilidenacetona, chalcona, este cristalină, p.t. 58°, p.f. 345°; este galbenă din cauza conjugării. Aldehida propargilică, $CH\equiv C-CHO$ (p.f. 60°), are miros înţepător.

Spectrele compuşilor carbonilici α,β-nesaturaţi sînt caracteristice.

Spectre IR. Vibraţiile ν_{CO} şi $\nu_{C=C}$ au loc cu frecvenţe mai mici decît în molecule cu legături neconjugate. Frecvenţa ν_{CO} este cuprinsă între 1 690—1 700 cm^{-1}. În cetone cu conformaţia *s-cis* frecvenţa ν_{CO} este de 1 680—1 695 cm^{-1} iar $\nu_{C=C}$ de 1 610—1 620 cm^{-1}. În conformaţia *s-trans* ν_{CO} este de 1 680 cm^{-1} iar $\nu_{C=C}$ de 1620—1 635 cm^{-1}.

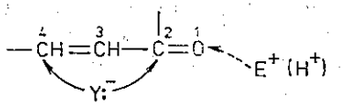
În *spectrele RMN* protonii olefinici apar dezecranaţi:

—C=CH—CO— la δ 5,8—6,7 ppm; —CH=C—CO— la δ 6,5—7,8 ppm.

În *spectrele UV*, la aldehide şi cetone α,β-nesaturate, benzile de absorbţie sînt deplasate spre lungimi de undă mai mari decît în alchene sau în compuşii carbonilici simpli. Tranziţia $n \rightarrow \pi^*(\varepsilon \sim 100)$ produce absorbţie la 300—350 nm; tranziţiile $\pi \rightarrow \pi^*$ (ε = 10 000—18 000) sînt la 207—215 nm.

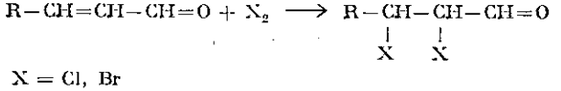
25.2.6. REACŢII ALE COMPUŞILOR CARBONILICI α,β-NESATURAŢI

Compuşii carbonilici α,β-nesaturaţi dau reacţii de adiţii în poziţiile 1,2 şi 3,4 (adiţii normale) şi reacţii de adiţii în poziţiile 1,4 (adiţii conjugate), în funcţie de reactant.



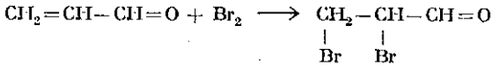
A. Adiţii electrofile

a. Adiţia de halogeni. Adiţie 3,4

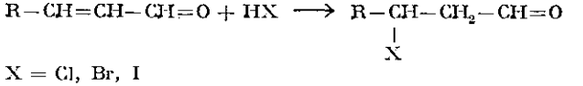


X = Cl, Br

Adiţia de halogeni are loc în poziţiile 3,4 la legătura dublă C=C deoarece grupa carbonil nu are afinitate pentru halogeni.

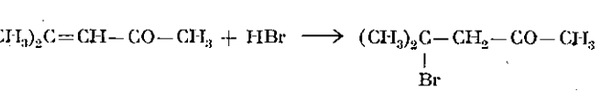


b. Adiţii de hidracizi. Adiţii conjugate 1,4

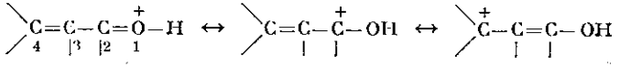


X = Cl, Br, I

Adiţia de hidracizi are loc în aşa fel încît halogenul să ocupe poziţia β, cea mai îndepărtată de grupa carbonil.

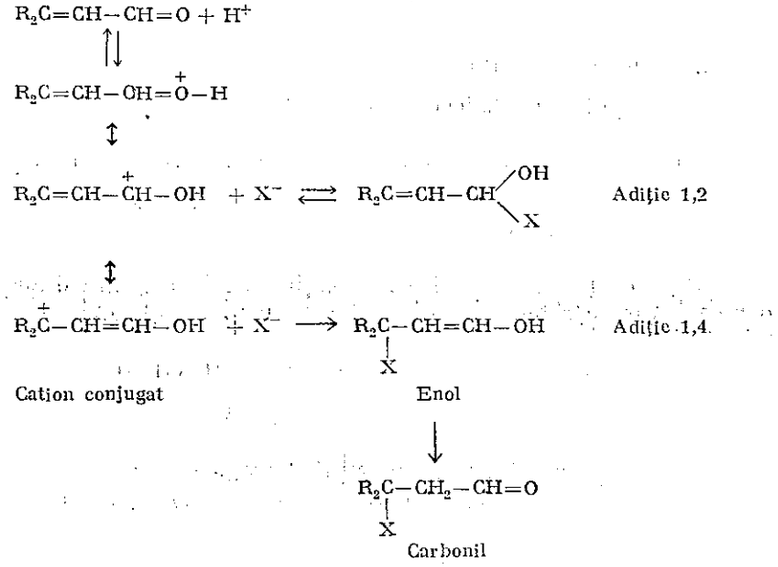


Mecanismul adiţiei de hidracizi la compuşii carbonilici α,β-nesaturaţi implică în prima etapă fixarea unui proton la oxigenul carbonilic (acesta este mai bazic decît un carbonil obişnuit datorită conjugării). În cationul conjugat astfel format există două structuri limită cu sarcini pozitive la C_2 respectiv C_4, ca în orice sistem alilic. Reacţia cu anionul hidracidului se va produce deci în aceste poziţii.

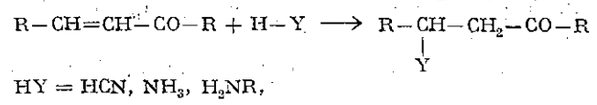


Adiţia 1,2 duce la un produs de adiţie nestabil care elimină nucleofilul (anionul acidului) şi reface cationul conjugat, stabil.

Fixarea nucleofilului la carbonul din poziţia β, la celălalt capăt al sistemului conjugat, duce la un enol. Reacţia nu este reversibilă, enolul format trecînd în tautomerul stabil, carbonilic. Formal, reacţia pare o adiţie a hidracidului la legătura dublă C=C în care protonul se leagă de carbonul vecin cu grupa carbonil. Adiţia 1,4 este controlată termodinamic, de stabilitatea mai mare a produsului final.

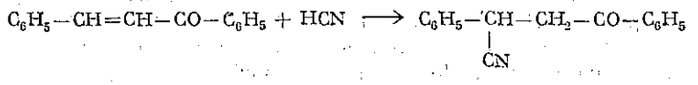


B. Adiţii de reactanţi nucleofili. Adiţii în poziţia β

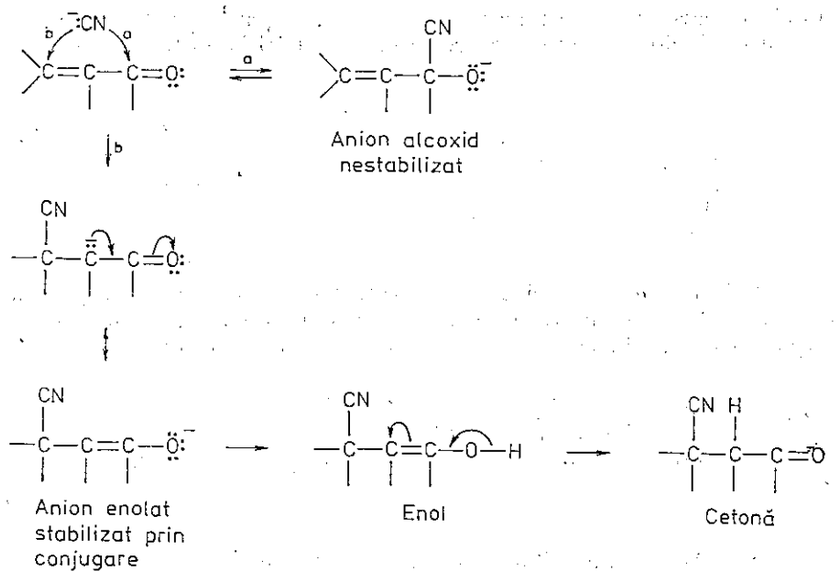


HY = HCN, NH_3, H_2NR,

Reactanţii nucleofili se leagă de preferinţă de atomul de carbon din poziţia β a sistemului carbonilic α,β-nesaturat, care, datorită conjugării, este pozitivat. Cetonele α,β-nesaturate reacţionează aproape exclusiv în acest fel. Aldehidele dau şi reacţii de adiţie la grupa carbonil (adiţii normale, neconjugate).

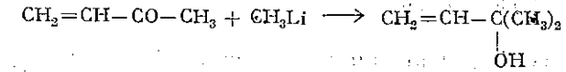


Formarea produsului de adiţie a ionului cian în poziţia β este controlată termodinamic de stabilitatea mai mare a produsului final şi de stabilitatea anionului intermediar (anion enolat, conjugat).



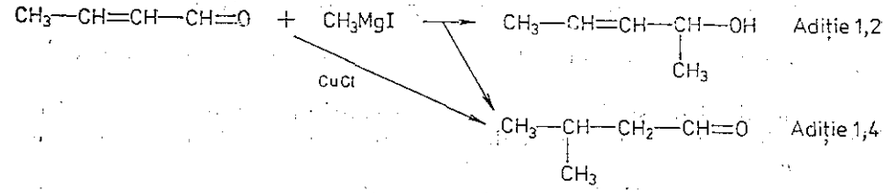
C. Adiţia compuşilor organo-metalici

a. Compuşii organo-litici se adiţionează exclusiv la grupa carbonil dînd alcoolii corespunzători.



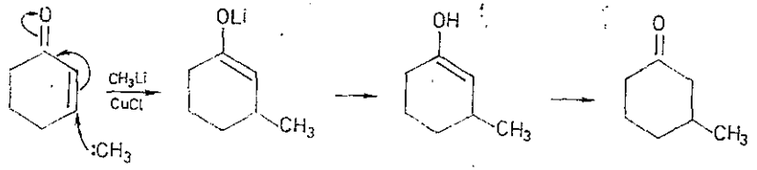
b. Compuşii organo-magnezieni dau produşi de adiţie 1,2, la grupa carbonil formînd alcooli, şi produşi de adiţie conjugată 1,4, cu fixarea radicalului organic în poziţia β, formînd compuşi carbonilici saturaţi β-substituiţi. Preferinţa pentru adiţia 1,2 sau 1,4 este influenţată de factori sterici.

În aldehida crotonică atît carbonul carbonilic cît şi carbonul olefinic din poziţia β sînt degajaţi steric. În reacţia cu iodură de metil-magneziu se formează produşi de adiţie 1,2 şi 1,4.

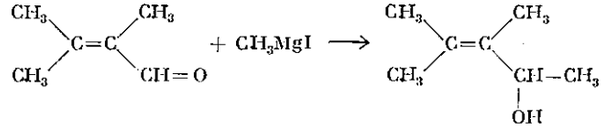


Dacă reacţia de condensare cu compusul organo-magnezian se face în prezenţă de CuCl, se obţine numai produs de adiţie 1,4. În adiţiile catalizate de clorura cuproasă reacţionează compusul organo-cupric,

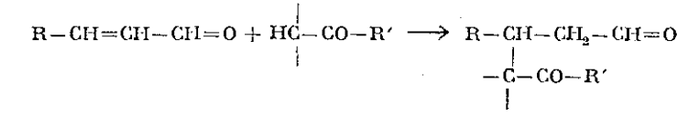
voluminos, care dirijează reacția în β. De ex. în reacția ciclohexenonei cu metil-litiu și clorură cuproasă reacționează $(CH_3)_2CuCl$, exclusiv în β.



Compușii carbonilici α, β-nesaturați cu substituenți în poziția β, care împiedică accesul reactantului la centrul de reacție nu dau adiții conjugate și reacționează ca un compus carbonilic normal.



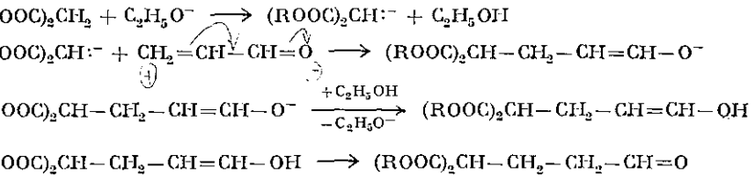
D. Adiția anionilor enolat. Reacția Michael



Condiții : catalizator C_2H_5ONa

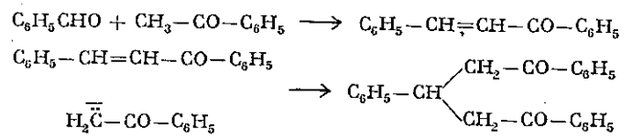
Anionii conjugați ai compușilor cu metilen activ (ester malonic, esteri β-cetonici, compuși carbonilici etc.) se adiționează prin adiție 1,4 conjugată la sisteme carbonilice α, β-nesaturate dînd final produși carbonilici saturați (L. Michael, 1887).

Reacția esterului malonic cu acroleina are următoarele etape :



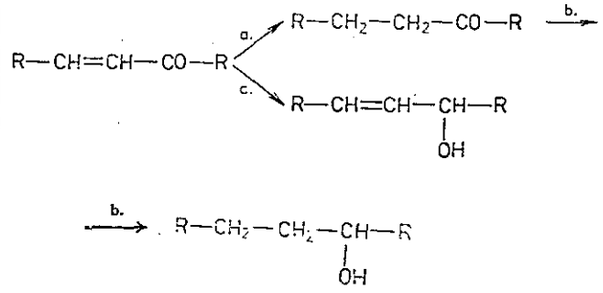
Etoxidul de sodiu se utilizează în cantități catalitice (spre deosebire de alte reacții cu ester malonic sodat) deoarece se refface în reacție (etapa *c*).

Condensarea Michael poate fi precedată sau urmată de o condensare aldolică. Astfel, în condensarea acetofenonei cu benzaldehida se obține benzilidendiacetofenonă. Prima etapă este o condensare aldolică-crotonică ducînd la benzilidenacetofenonă care este apoi urmată de o adiție Michael a anionului acetofenonei la sistemul α, β-nesaturat al benzilidenacetofenonei.



La condensarea ciclohexanonei cu metilvinilcetonă are loc întîi o condensare Michael cu formarea ciclohexanonbutanonei urmată de condensarea aldolică a grupei metil a butanonei cu grupa carbonil a ciclohexanonei ; rezultă 9-hidroxi-2-ceto-decalină (reacție de anelare Robinson, v. întrebări).

E. Reducerea compușilor carbonilici α, β-nesaturați



Condiții : a. H_2/Pd ; b. H_2/Pt sau $LiAlH_4$, $NaBH_4$; c. Na/NH_3, Na/Etanol, $LiAlH_4 + AlCl_3$ (AlH_3)

Compușii carbonilici α, β-nesaturați pot fi reduși selectiv la legătura C=C sau C=O sau neselectiv la ambele grupări ; de aceea este esențială alegerea condițiilor de reacție.

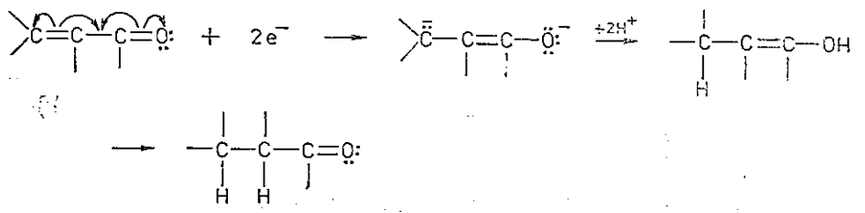
a. Hidrogenarea catalitică, în prezență de Pd duce la reducerea preferențială a legăturii C=C ; în prezență de Pt se reduce întîi legătura C=C apoi și grupa C=O.

b. Reducerea cu hidruri complexe, de ex. $LiAlH_4$, la rece, duce la alcooli nesaturați (prin adiția nucleofilă a ionului $H^{:-}$ în poziția 2 ; v. §24.2.6.B).

c. Reducerea cu metale în curs de dizolvare (Na, Li) și donori de protoni (NH_3, etanol) realizează reducerea legăturii duble C=C, ceea ce la alchenele simple nu este posibilă.

Metalul cedează un electron oxigenului carbonilic formînd un anion radical (adiție conjugată 1,4), care primește un nou electron, dînd un dia-

nion. Prin protonarea acestuia rezultă un enol al compusului carbonilic care trece în forma tautomeră stabilă.



25.3. CHINONE

Chinonele sînt dicetone α, β-nesaturate ciclice cu inel de şase atomi prin a căror reducere se obţin dihidroxiderivaţi aromatici. Cea mai simplă chinonă este *para*-benzochinona numită în mod curent chinonă (fig. 25.2).

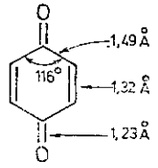
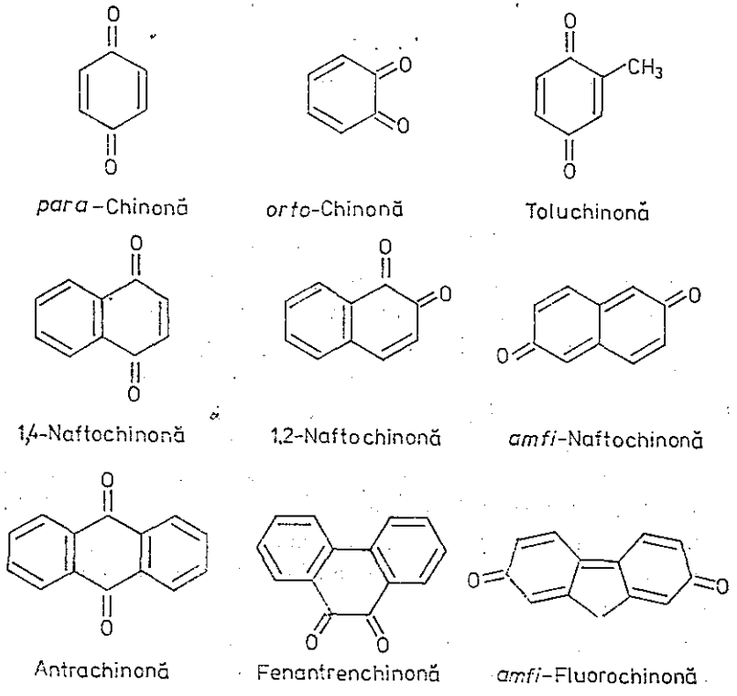


Fig. 25.2. — Structura chinonei.

25.3.1. NOMENCLATURĂ

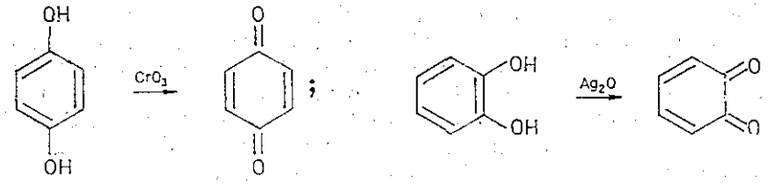
Numele chinonelor se formează din numele hidrocarburii aromatice prin adăugarea termenului chinonă, ca sufix. Poziţiile grupelor carbonil se notează prin cifre sau prin notaţiile *para* şi *orto*; *meta*-chinone nu pot exista.



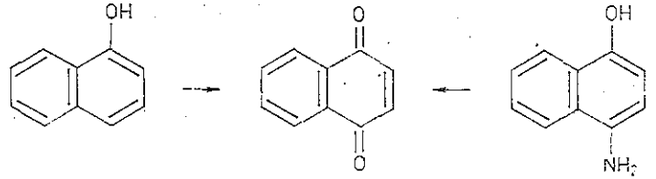
25.3.2. METODE DE SINTEZĂ

Chinonele se obţin prin reacţii de oxidare ale difenolilor şi ale aminofenolilor sau prin oxidarea hidrocarburilor. Drept agenţi de oxidare se utilizează agenţi oxidanţi energici (bicromat de potasiu şi acid sulfuric) în cazul *para*-chinonelor, mai stabile, agenţi oxidanţi blînzi (Ag_2O în soluţie eterică anhidră sau Ce^{IV} în apă) în cazul *orto*-chinonelor, instabile.

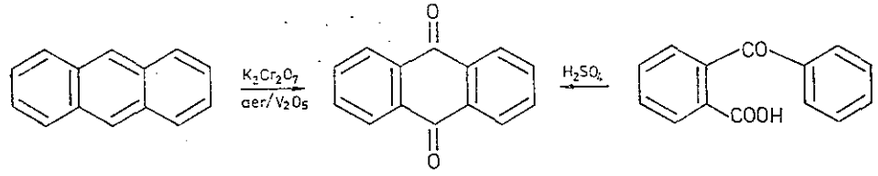
Prin oxidarea hidrochinonei se obţine chinona; din pirocatechină se obţine *orto*-chinona.



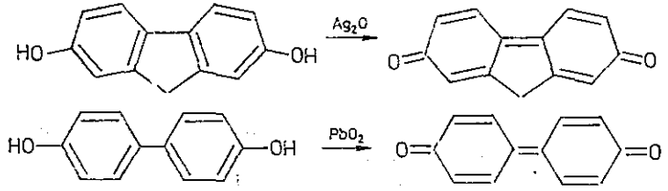
Naftochinona se obţine prin oxidarea α-naftolului sau a 1,4-aminonaftolului.



Antrachinona se obţine prin oxidarea antracenului (cu bicromat sau cu aer în prezenţă de catalizator de pentoxid de vanadiu) sau prin sinteză de ciclu; această cale din urmă se utilizează pentru a obţine derivaţi substituiţi ai antrachinonei, cu grupe alchil sau halogen, inaccesibili prin reacţii directe. Un exemplu a fost descris la sinteza antracenului, v. § 12.3.B.



Oxidarea 2,7-dihidroxifluorenului duce la fluorenchinonă (C. D. Nenițescu, M. Avram), iar a 4,4'-dihidroxibifenilului la difenochinonă.



25.3.3. PROPRIETĂȚI FIZICE

Chinonele sînt substanțe frumos cristalizate, colorate de la galben pînă la roșu închis.

p-Benzochinona formează cristale galbene, p.t. 116°, volatile (este antrenabilă cu vapori de apă și sublimă chiar la temperatura camerei); are miros înțepător. *o*-Benzochinona (roșie) este instabilă; nu este volatilă. 9,10-Antrachinona (slab gălbuie) este deosebit de stabilă; distilă fără descompunere (p.f. 377°, p.t. 286°) și este insolubilă în solvenții uzuali. 9,10-Fenantrenchinona (gălbuie) este de asemenea stabilă (p.f. peste 360°). 2,7-Fluorenchinona (roșie) este instabilă.

În spectrul infraroșu chinonele se caracterizează prin două absorbții între 1 587 și 1 695 cm^{-1}. Banda cu frecvență mai înaltă aparține vibrației grupei carbonil. Ea este și banda de absorbție cu intensitatea cea mai mare. Benzochinonele absorb între 1 660 și 1 690 cm^{-1}. Substituenții atrăgători de electroni produc o mărire a frecvenței de vibrație a grupei carbonil. 1,4-Naftochinona are frecvența ν_{CO} de 1 675 cm^{-1}, iar 9,10-antrachinona la 1 678 cm^{-1}.

În spectrul RMN al benzochinonei semnalul protonilor olefinici este un singlet la δ 6,75 ppm.

Spectrele de absorbție în ultraviolet ale chinonelor sînt caracteristice. *p*-Benzochinona, cu patru grupe cromofore conjugate într-un sistem încrucișat, prezintă o bandă de absorbție de intensitate mare, la 245 nm (ε_{max} 25 000), o bandă de intensitate medie la 285 nm (ε_{max} 500) și o bandă cu structură fină, de intensitate mică, în vizibil, la 435 nm (ε_{max} 20).

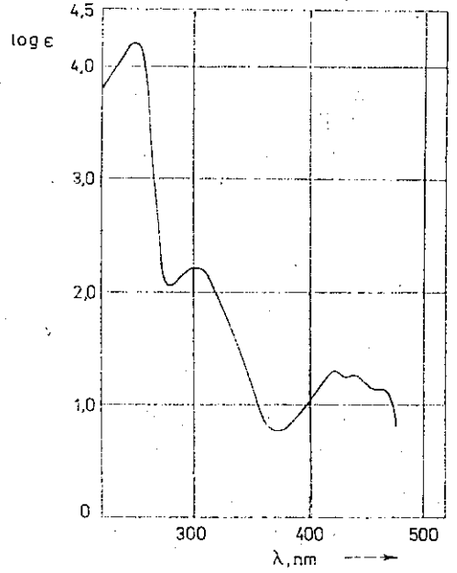


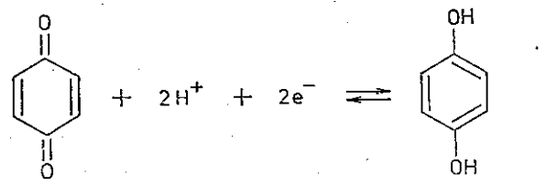
Fig. 25.3. — Spectrul UV al chinonei (în soluție de ciclohexan).

Benzile mai intense se datoresc unor tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$; banda din vizibil este produsă de o tranziție $n \rightarrow \pi^*$ a unui electron neparticipant al grupei carbonil (fig. 25.3).

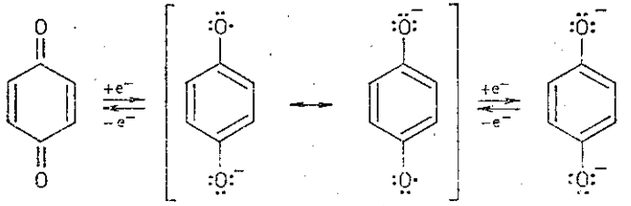
25.3.4. REACȚII ALE CHINONELOR

Chinonele se comportă ca sisteme nesaturate, dînd reacții de adiție la grupa C=O, C=C și la sistemul carbonilic α, β-nesaturat (adiții 1,4 și 1,6).

A. *Adiții la grupa carbonil. Reducerea.* Una din reacțiile cele mai caracteristice ale chinonelor este reducerea lor la hidrochinone (dihidroxiderivații aromatici). După cum s-a arătat înainte (v. § 19.6.3.c) reacția este reversibilă; prin oxidarea hidrochinonelor se obțin chinone. Sistemele chinonă $\rightleftharpoons$ hidrochinonă formează sisteme redox, reversibile electrochimic.



Transformarea chinonei în hidrochinonă este o reacție de reducere. Ea implică acceptarea a doi electroni și a doi protoni; reacția inversă este o oxidare care implică pierderea a doi protoni și a doi electroni. Intermediarul reacției este dianionul hidrochinonei. Acesta ia naștere printr-o oxidare în două etape a chinonei cu cîte un electron. Intermediar apare un radical anion, decelabil prin spectroscopie de rezonanță electronică de spin.



Același radical anion se formează și la oxidarea hidrochinonei.

Potențial redox al chinonelor, E°. Sistemele chinonă-hidrochinonă se caracterizează prin aceea că puse în contact cu un electrod inert, acesta capătă un potențial electric numit potențial redox al sistemului chinonă-hidrochinonă respectiv. Potențialul redox exprimă afinitatea chinonei pentru electroni, deci caracterul ei oxidant. Cu cît potențialul redox al unei chinone este mai mic valoric (E° mai negativ), cu atît chinona respectivă este un oxidant mai puternic și, evident, hidrochinona respectivă este un reducător mai puternic. O anumită chinonă oxidează toate hidrochinonele cu potențial redox mai mic decît al ei (v. mai departe cîteva exemple).

Potenţialul redox exprimă entalpia reacţiei:

$$\text{Chinonă} + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow \text{Hidrochinonă}$$

Potenţialul redox se exprimă în volţi (tabla 25.1); el depinde de concentraţia ionilor de hidrogen (de *pH*-ul soluţiei) şi de concentraţiile relative ale chinonei şi ale hidrochinonei.

Tabela 25.1

Potenţial redox al unor sisteme chinonă-hidrochinonă

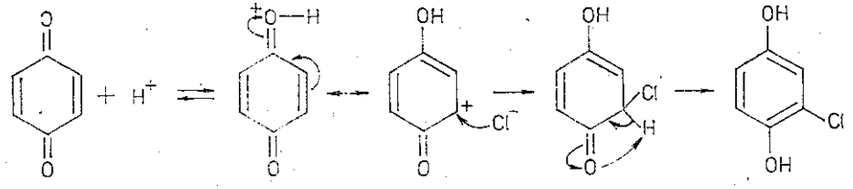
Chinona	E^0, V	Chinona	E^0, V
1,4-Benzochinonă	−0,699	1,2-Benzochinonă	−0,780
Metilbenzochinonă	−0,656	1,4-Naftochinonă	−0,470
Tetrametilbenzochinonă	−0,466	1,2-Naftochinonă	−0,580
Hidroxibenzochinonă	−0,599	9,10-Antrachinonă	−0,156
Clorbenzochinonă	−0,954	4,4'-Difenochinonă	−0,954
Tetraclorbenzochinonă	−0,703	9,10-Fenantrenchinonă	−0,440

Substituenţii respingători de electroni (metil) sau donori de electroni (hidroxil) stabilizează chinona faţă de hidrochinona ei (potenţialul redox este mai negativ); substituenţii cu efect $-I$, acţionează invers (potenţialul redox este mai pozitiv).

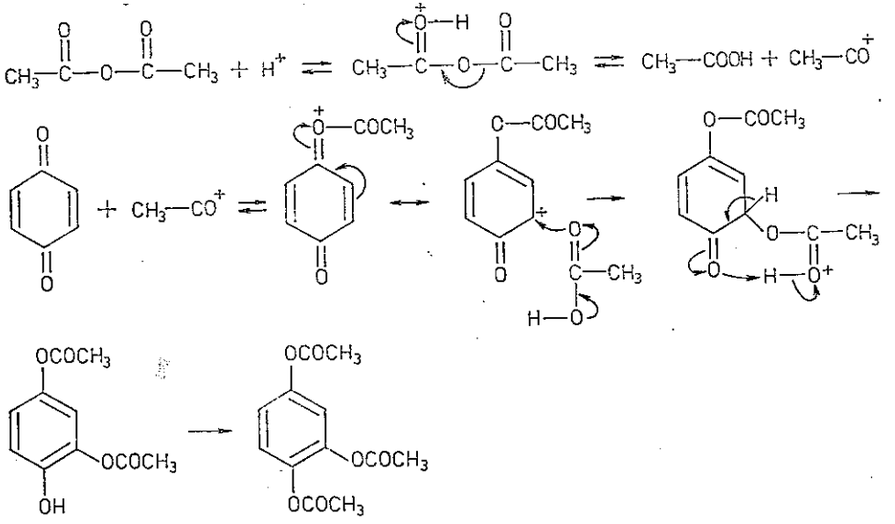
Chinhidrone. Chinonele formează cu hidrochinonele lor (raport molar 1 : 1) combinaţii colorate numite chinhidrone. Chinhidrona formată la amestecarea unor cantităţi echimolare de benzochinonă şi de hidrochinonă are culoare verde (p.t. 171°).

Chinhidronele sînt complecşi moleculari de tipul donor-acceptor (complecşi de transfer de sarcină).

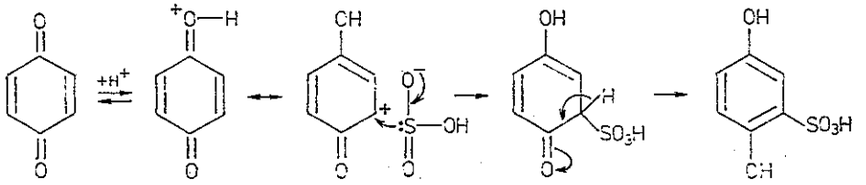
B. *Adiţii în poziţiile 1,4.* Chinonele dau reacţii ale cetonelor α, β-nesaturate. În adiţia acidului clorhidric atomul de halogen se fixează în poziţia β faţă de grupa carbonil. Adiţia are loc în chinona protonată.



Prin adiţia anhidridei acetice în prezenţă de acid acetic (catalizator) se obţine triacetilhidroxihidrochinona.

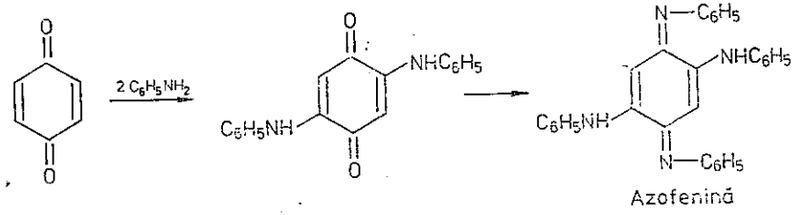


Adiţia bisulfitului de sodiu duce la acizi sulfonici ai difenolului respectiv.



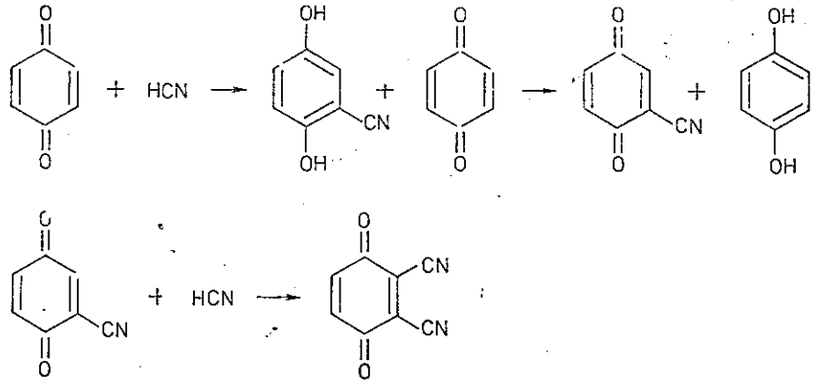
În soluţie apoasă bioxidul de sulf reduce chinona la hidrochinonă.

Anilina se adiţionează la *p*-benzochinonă dînd 2,5-dianilinochinona. Cu exces de anilină, la temperatură înaltă, reacţionează şi grupele carbonil; se formează dianilino-chinodianil sau azofenina, de culoare roşie intensă.

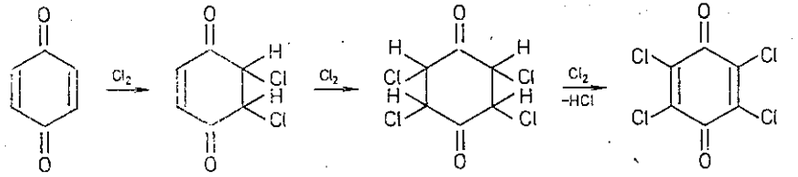


Azofenină

În adiţia acidului cianhidric se obţine cianhidrochinona care este oxidată de chinonă (potenţial redox mai negativ). Cianchinona poate adiţiona o nouă moleculă de HCN dînd dicianhidrochinonă.



C. *Adiţii la legăturile duble.* Prin adiţia clorului, la rece, se formează diclor- şi tetraclor-derivaţi instabili, care elimină HCl dînd clor-, respectiv diclorchinonă.

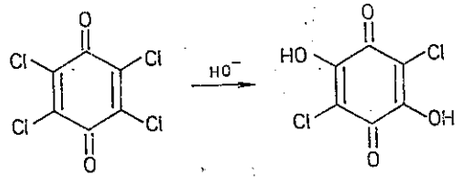


Cloranil

Prin clorurarea energică a chinonei (sau a unor compuşi aromatici care trec în chinonă, de ex. fenol, fenilendiamină) se formează tetraclorchinona sau cloranilul (cristale galbene aurii, p.t. 290°, greu solubile).

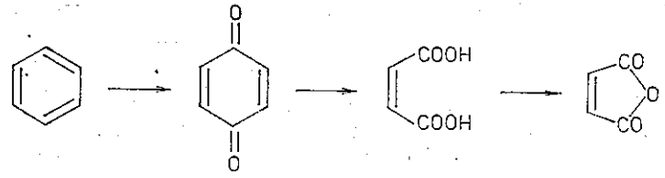
Cloranilul se utilizează ca agent oxidant pentru dehidrogenări în condiţii blînde ale derivaţiilor hidrogenaţi ai benzenului (reacţii de aromatizare); cloranilul trece în tetraclorhidrochinonă.

Atomii de clor din clorchinone pot fi înlocuiţi cu nucleofili (HO^-, RO^-, amine, N^- etc.).

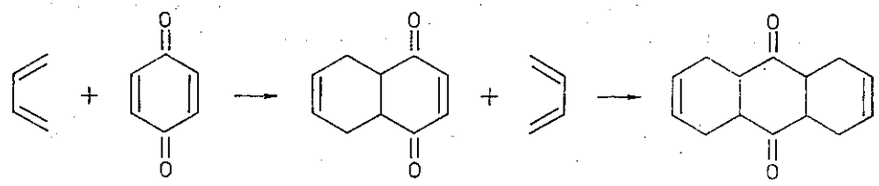


Cloranil Acid cloranilic

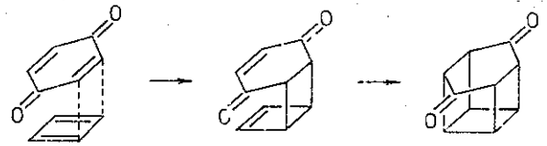
Prin oxidarea legăturii duble din chinonă se obţine acid maleic. Reacţia stă la baza sintezei acidului maleic prin oxidarea benzenului cu aer, în prezenţă de V_2O_5, la temperatură înaltă.



D. *Sinteze dien. p*-Benzochinona este o filodienă reactivă. În reacţia cu butadiena se obţine un mono- şi un diaduct.

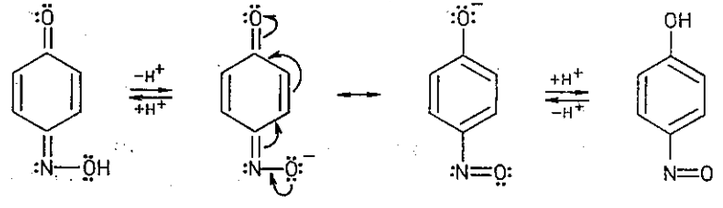


Cu ciclobutadiena se formează un aduct în care inelul de patru este orientat *sin* faţă de legătura dublă din inelul chinonic (adiţie *endo*). Prin iradierea acestui compus cu lumină ultravioletă, are loc o cicloadiţie 2+2 (permisă fotochimic); se formează un compus *cuşcă*.

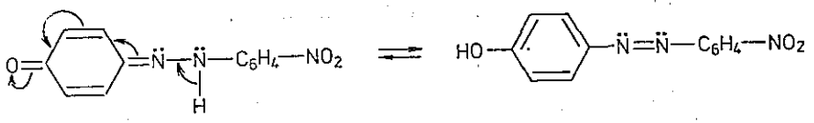


E. *Tautomeria benzoidă-chinoidă.* Trecerea uşoară şi reversibilă din *starea chinoidă* în *stare benzoidă* (aromatică) este o proprietate generală a sistemelor cu structură chinoidă.

Chinonoxima este tautomeră cu nitrozofenolul; reacţia de transformare tautomeră are loc prin intermediul anionului conjugat comun (v. § 19.6.2.C).

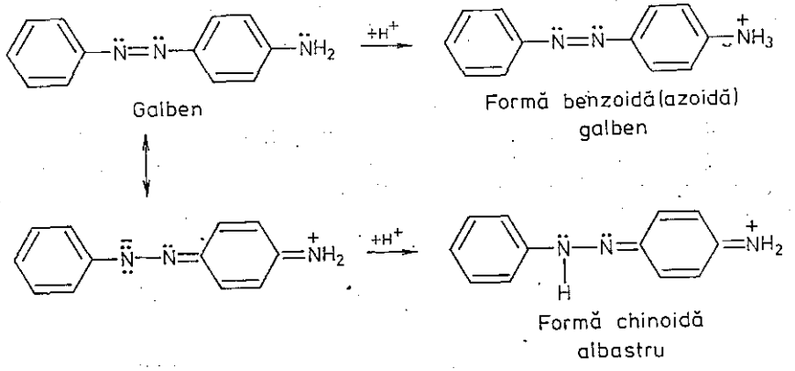


Prezintă tautomerie şi fenilhidrazonele chinonelor.



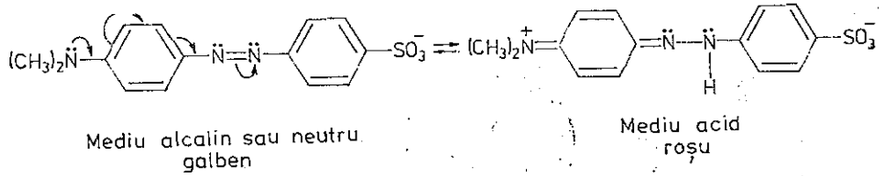
Coloranţii azoici bazici (substituiţi cu grupe aminice, numite *grupe auxocrome* sau purtătoare de culoare) dau în mediu acid săruri a căror culoare este în general mai închisă şi mai intensă decît a colorantului în mediu neutru sau în mediu bazic.

p-Aminoazobenzenul, reprezentantul cel mai simplu, formează două săruri (doi clorhidraţi) care diferă prin structura lor. Clorhidratul formei azoide (benzoide) este galben ca şi colorantul neprotonat. Un al doilea clorhidrat, în care protonul este ataşat de azotul grupei azo şi în care inelul benzenic a trecut în forma chinoidă, este de culoare închisă, albastră.



Cromoizomeria (fenomenul variaţiei culorii în funcţie de structură) are aplicaţii practice în clasa indicatorilor.

Un indicator uzual, metiloranjul, obţinut din reacţia de cuplare a dimetilanilinei cu sarea de diazoniu a acidului *p*-aminobenzensulfonic (acid sulfanilic), are culoare galbenă în mediu neutru sau alcalin şi culoare roşie în mediu acid; în mediu acid structura este chinoidă.



Despre indicatori. Indicatorii acid-bază sînt acizi sau baze slabe care au proprietatea de a-şi schimba culoarea (deci structura) în funcţie de *pH*-ul soluţiei.

Notînd indicatorul, în forma acidă, cu HI, iar în forma bazică cu I^-, în soluţie apoasă există echilibrul:

$$HI \rightleftarrows H^+ + I^-$$

Aplicînd legea maselor (fără a formula intervenţia apei) se obţine constanta de echilibru a indicatorului, K_i.

$$\frac{[H^+][I^-]}{[HI]} = K_i \qquad \frac{[I^-]}{[HI]} = \frac{K_i}{[H^+]} \qquad [H^+] = K_i \frac{[HI]}{[I^-]}$$

Din ecuaţiile de mai sus rezultă că raportul $[HI]/[I^-]$ este funcţie de concentraţia ionilor de hidrogen, $[H^+]$, raport care determină culoarea aparentă a soluţiei. Cînd jumătate de indicator se află sub formă acidă şi jumătate sub formă bazică, adică $[HI] = [I^-]$, $[H^+] = K_i$. O abatere a concentraţiei ionilor de hidrogen $[H^+]$ de la valoarea K_i provoacă o schimbare a concentraţiilor $[I^-]$ şi $[HI]$ pentru a satisface relaţia de mai sus. Prin schimbarea raportului $[HI]/[I^-]$ are loc şi schimbarea culorii. Deoarece transformarea are loc treptat, pe un interval, este corect a utiliza termenul de *interval de viraj* şi nu de *punct de viraj*. Redăm în tabela 25.2 intervalul de viraj şi culoarea unor indicatori uzuali.

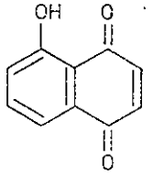
Tabela 25.2

Interval de viraj şi culoarea unor indicatori

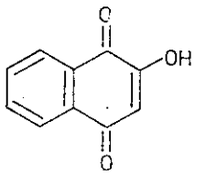
Indicator		Interval *pH*	Culoare	
			acid	bază
Metilviolet	Penta- şi hexametilpararozanilina	0,1—3,3	albastru	violet
Galben metil	Dimetilaminoazobenzen	2,9—4,1	roşu	galben
Metiloranj	Acid *p*-dimetilamino-azobenzen-*p'*-sulfonic	4,2—6,3	roşu	galben
Turnesol	Produs natural	6,0—8,0	roşu	albastru
Fenolftaleină	Lactona acidului 4,4'-dihidroxitrifenil-carbinol-2-carboxilic	8,3—10	incolor	roşu
Galben de alizarină R	Acid *p*-nitrobenzen-azosalicilic	10,1—12,1	galben	portocaliu

25.3.5. CHINONE NATURALE

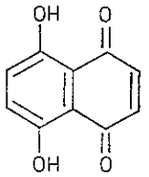
Numeroase chinone se găsesc în natură. Unele chinone naturale sînt coloranți iar altele au acțiune biologică.



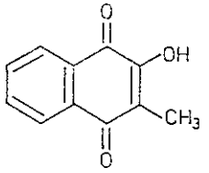
Juglonă
colorant din
coaja de nucă



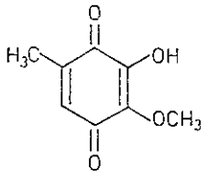
Lawsonă
colorant din
planta henna



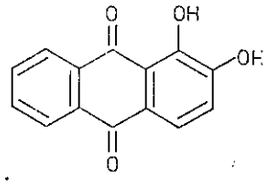
Naftazarină
colorant sintetic
roșu



Ftiocol
colorant din
bacilul tuber-
culozei



Fumigatină
colorant din
mucegai



Alizarină
colorant din
planta rubia

Întrebări

● 25.1. Arătați hibridizarea atomilor de carbon din cetenă.

● 25.2. Arătați metode pentru sinteza următoarelor cetene:
a. metilcetena, b. dimetilcetena, c. ciclobutilcetena, d. difenilcetena, e. terț-butilciancetena, f. diclorcetena.

● 25.3. Cum se obține cetena din a. acetonă, b. din acid acetic?

● 25.4. Arătați reacțiile cetenei cu următorii reactivi:
a. metanol, b. acid propionic, c. metilamină, d. anilină, e. HCl.

● 25.5. Scrieți structurile dimerului cetenei și al dimetilcetenei. Arătați cum se obține ester acetilacetic din dimerul cetenei.

● 25.6. Cetenele dau reacții de cicloadiții. Arătați produșii de reacție cu stilben și tolan ai următoarelor cetene:
a. difenilcetena, b. diclorcetena, d. terț-butilciancetena.

● 25.7. Scrieți formulele următorilor compuși: a. acroleina, b. aldehida crotonică, c. aldehida cinamică, d. oxidul de mezitil, e. chalcona.

● 25.8. Arătați structura electronică a acroleinei. Cum influențează conjugarea reactivitatea față de reactanții electrofili și nucleofili?

● 25.9. Arătați cum se obțin următorii compuși:
a. acroleina, b. aldehida cinamică, c. aldehida crotonică, d. aldehida propargilică e. oxidul de mezitil, f. benzilidenacetona.

● 25.10. Comparați caracteristicile spectrale (IR, RMN și UV) ale următoarelor aldehide: $CH_3CH_2CH_2CHO$ și $CH_3CH{=}CHCHO$.

Ce se înțelege prin forme *s-cis* și *s-trans*?

● 25.11. Arătați reacțiile acroleinei și $(CH_3)_2C{=}CH{-}CO{-}C_2H_5$ cu următorii reactivi:
a. HBr, b. HCN, c. CH_3MgBr, d. $CH_2(COOR)_2 + C_2H_5ONa$, e. H_2/cat., f. $LiAlH_4$, g. Na + $+ C_2H_5OH$.

Scrieți mecanismul reacțiilor. Definiți adiția conjugată 1,4.

● 25.12. Scrieți formulele chinonelor izomere ale benzenului, naftalinei, fluorenului antracenului, fenantrenului.

● 25.13. Cum se obțin *para*-benzochinonă și *orto*-benzochinona?

● 25.14. Propuneți o metodă pentru a obține 2-nitroantrachinonă.

● 25.15. Dacă se amestecă în proporții stoechiometrice benzochinonă și hidrochinonă se obține un produs cristalizat de culoare verde. Arătați care este structura acestui compus. Cum se numește?

● 25.16. Arătați reacțiile chinonei cu următorii reactivi:
a. HCl, b. HCN, d. HSO_3Na, e. $C_5H_5NH_2$, f. Cl_2, g. butadienă (un mol și doi moli), h. ciclobutadienă.

● 25.17. Un compus cu formula $C_{10}H_{10}O$ prezintă următoarele date spectrale: UV 237 nm ($\varepsilon = 2 \cdot 10^4$); IR 1 700 și 1 630 cm^{-1}; RMN (δ, ppm) 2,35 (singlet, 3H), 6,70 (dublet, 1H, $J = 16$ Hz), 7,40 (multiplet, 5H), 7,48 (dublet, 1H, $J = 16$ Hz)

a. Propuneți formula acestui compus. Precizați stereochimia compusului.

b. Ce tranziții corespund absorbției de la 237 nm în spectrul UV?

c. Arătați cum se poate sintetiza acest compus.

● 25.18. Scrieți alcoolul și cetona α,β-nesaturată care rezultă prin reacția Michael urmată de condensarea intramoleculară aldolică sau crotonică din 2-metilciclohexanonă și metilvinilcetonă (anelare Robinson).

● 25.19. Explicați motivele structurale care determină instabilitatea ciclopentadienonei și stabilitatea mare a cicloheptatrienonei.

26. ACIZI CARBOXILICI

26.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Acizii carboxilici au ca grupă funcțională gruparea carboxil, COOH. După numărul de grupe carboxil din moleculă, se disting acizi monocarboxilici, di- și policarboxilici. În funcție de natura radicalului hidrocarbonat de care este legată grupa carboxil se disting acizi saturați, alcan- și cicloalcancarboxilici, R—COOH, acizi aromatici, Ar-COOH, și acizi nesaturați, în care radicalul R conține una sau mai multe legături duble sau triple. Acizii cu legături triple se numesc și acizi acetilenici.

Numele acizilor se formează prin adăugarea terminației *oic* la numele hidrocarburii cu același număr de atomi de carbon.

După o altă nomenclatură, mai simplă, acizii se consideră ca derivați ai hidrocarburilor, rezultați prin înlocuirea (formală) a unui atom de hidrogen cu grupa carboxil. Substituentul COOH se desemnează prin prefixul *carboxi* sau sufixul *carboxilic* atașați la numele hidrocarburii.

CH_3-COOH	C_6H_5-COOH	$CH_2=CH-COOH$
Acid etanoic	Acid fenilmetanoic	Acid propenoic
Acid metancarboxilic	Acid benzencarboxilic	Acid etencarboxilic
Acid acetic	Acid benzoic	Acid acrilic

În acizii cu catene ramificate sau având substituenți în moleculă, numerotarea pozițiilor începe de la gruparea carboxil, care are prioritate.

Numeroși acizi carboxilici au denumiri comune, consacrate prin uz, care se folosesc în cele mai multe cazuri în locul denumirilor raționale corespunzătoare regulilor de mai sus.

La folosirea numirilor comune, notarea pozițiilor se face de obicei prin literele alfabetului grecesc, începînd de la grupa COOH.

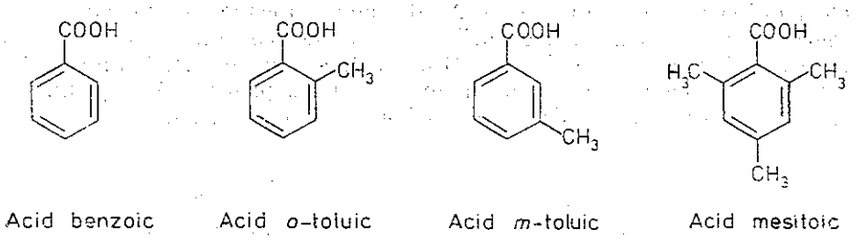
Denumirile comune ale acizilor mono- și dicarboxilici sînt redate în tabela 26.8.

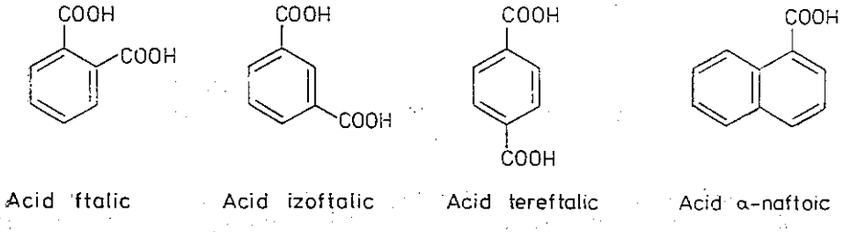
Denumirile unor acizi aromatici sînt prezentate la p. 207.

Radicalul R—CO se numește generic *acil*. Numele său se formează prin adăugarea sufixului *oil* la numele hidrocarburii, de ex. propanoil pentru CH_3CH_2CO. Sînt în uz și numiri comune ca de ex. acetil, propionil, butiril, benzoil, toluil etc.

Numele ionilor proveniți din acizi și al sărurilor se formează, ca și a substanțele anorganice, prin înlocuirea sufixului *ic* din numele acidului

cu *at*; gruparea carboxilic devine carboxilat. De ex. formiat, acetat, ciclobutancarboxilat de sodiu.



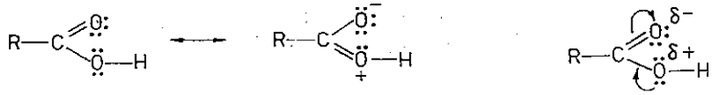


26.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Grupa carboxil, COOH, este formată dintr-o grupă carbonil și o grupă hidroxil, legate de același atom de carbon.

Formal, grupa carboxil poate fi considerată ca fiind formată prin eliminarea unei molecule de apă dintr-un compus cu trei grupe hidroxil legate de același atom de carbon (un ortoacid, instabil). Din acest punct de vedere grupa carboxil este o grupă funcțională compusă, trivalentă.

Grupa carboxil se reprezintă prin formulele :



În gruparea carboxil nu există o grupă carbonil independentă și o grupă hidroxil. Atomul de carbon hibridizat aproximativ sp^2 utilizează trei orbitali pentru formarea legăturilor σ, unul cu carbonul radicalului organic și doi cu atomii de oxigen. Orbitalul p rămas la carbon formează cu orbitalii p ai oxigenului legături π. În grupa carboxil există o conjugare internă între electronii π ai grupei C=O și electronii p ai oxige-

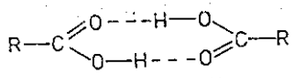
nului grupei OH. Deşi structurile limită cu sarcini despărţite contribuie puţin la starea reală a grupei, conjugarea internă stabilizează această grupare.

Distanţele interatomice (determinate prin metoda difracţiei de electroni şi prin metoda razelor X) din acidul formic (şi alţi acizi) arată o inegalitate a lungimii legăturilor C—O. O legătură este mai scurtă (1,202 Å) iar cealaltă mai lungă (1,34 Å), aceasta din urmă fiind însă mai scurtă decît legătura C—O din alcooli (1,41 Å), printre altele şi din cauza tipului de hibridizare. Grupa COOH este plană (fig. 26.1).

Acid formic Anion formiat

Fig. 26.1. — Structura acidului formic şi a anionului formiat.

Asociaţia prin legături de hidrogen. Structura grupei carboxil face posibilă unirea a două grupe, prin legături de hidrogen, pentru a forma dimeri cu structură ciclică.



Aciditatea. Proprietatea cea mai caracteristică a acizilor organici, care justifică şi denumirea lor, este aciditatea grupei carboxil.

În soluţie apoasă, acizii carboxilici reacţionează cu apa (protoliză):

$$RCOOH + H_2O \rightleftharpoons RCOO^- + H_3O^+$$

Formulînd de exemplu pentru acidul acetic expresia constantei de echilibru K, rezultată din legea acţiunii maselor, avem:

$$K = \frac{[CH_3COO^-][H_3O^+]}{[CH_3COOH]\,[H_2O]} = 3{,}25 \cdot 10^{-7}$$

Incluzînd concentraţia apei (55,5 mol · l^{-1}) în constantă, rezultă constanta de aciditate, K_a:

$$K_a = 55{,}5 \cdot K = \frac{[CH_3COO^-]\,[H_3O^+]}{[CH_3COOH]} = 1{,}8 \cdot 10^{-5}\ \text{mol} \cdot l^{-1}$$

Valoarea exponentului de aciditate pK_a pentru acidul acetic este dată de relaţia:

$$pK_a = -\log K_a = -\log (1{,}8 \cdot 10^{-5}) = 5 - \log 1{,}8 = 4{,}74$$

Constanta de aciditate de aproximativ 5 corespunde unui acid slab.

Apa consumată în reacţie fiind neglijabilă (din cauza excesului mare) reacţia de protoliză apare ca unimoleculară din punct de vedere cinetic, corespunzînd unui proces formulat ca o disociere.

$$CH_3COOH \rightleftarrows CH_3COO^- + H^+$$

Gradul de disociere, α, reprezintă raportul între numărul de molecule de acid disociate şi numărul de molecule de acid prezente:

$$\alpha = \frac{\text{numărul de molecule disociate}}{\text{numărul total de molecule prezente}}$$

O soluţie de acid acetic 0,1 molară are la 25° $\alpha = 0{,}013$ (sau 1,3 %).

De ex. pentru un acid AH în soluţie apoasă există echilibrul:

$$AH + H_2O \rightleftarrows H_3O^+ + A^-$$

Notînd concentraţiile speciilor ce apar în ecuaţie (c = mol · l^{-1}) $[H_3O^+] = [A^-] = \alpha c$ şi $[AH] = (1 - \alpha)c$ şi introducînd aceste valori în expresia legii maselor se obţine expresia legii diluţiei (Ostwald, 1888).

$$K_a = \frac{\alpha^2 c^2}{(1-\alpha)c} = \frac{\alpha^2 c}{1 - \alpha}$$

Metoda electrometrică (sau a pH-ului) constă în determinarea potenţialului unui electrod cufundat în soluţia cercetată, în raport cu un electrod normal de hidrogen sau un electrod de calomel cu potenţial cunoscut. În momentul în care soluţia este neutralizată pe jumătate, concentraţiile [AH] şi $[A^-]$ sînt egale şi $pH = pK_a$

$$[H_3O^+] = K_a \frac{[AH]}{[A^-]} \quad \text{sau} \quad pH = pK_a - \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

Pentru a afla valoarea lui K_a este suficient să se măsoare pH-ul soluţiei neutralizate pe jumătate.

Aciditatea acizilor dicarboxilici. În acizii dicarboxilici cele două grupe carboxil disociază independent; există două constante de disociere, K_1 şi K_2.

$$HOOC-(CH_2)_n-COOH + H_2O \overset{K_1}{\rightleftarrows} HOOC-(CH_2)_n-COO^- + H_3O^+$$

$$HOOC-(CH_2)_n-COO^- + H_2O \overset{K_2}{\rightleftarrows} {}^-OOC-(CH_2)_n-COO^- + H_3O^+$$

Acizii dicarboxilici sînt acizi mai tari decît acizii monocarboxilici. Ionizarea primei grupe carboxil este favorizată de vecinătatea celei de a doua grupe COOH, cu efect $-I$. Acest efect este cel mai puternic la acidul

oxalic, care este acidul cel mai tare din serie; efectul scade cu distanța între cele două grupe (tabela 26.1). Acidul oxalic are pK_1 1,27 iar acidul malonic are pK_1 2,85, ambii fiind acizi mai tari decît acidul acetic (pK_a 4,74).

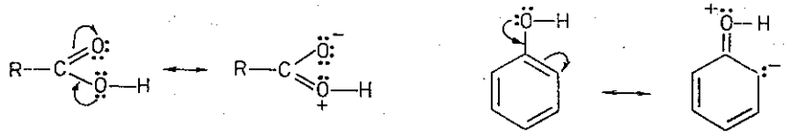
Ionul carboxilat inhibă, prin efect de repulsie electrostatică, ionizarea celei de a doua grupe carboxil. Constanta de aciditate K_2 a acizilor dicarboxilici este mai mică decît a acidului acetic (la acidul oxalic pK_1 este 1,27 iar pK_2 4,27, față de 4,74 în acidul acetic).

Tabela 26.1

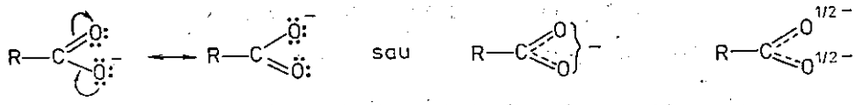
Constante de aciditate ale unor acizi dicarboxilici

Acid	$K_1 \cdot 10^5$	$K_2 \cdot 10^5$	pK_1	pK_2
Oxalic	5400	5,4	1,27	4,27
Malonic	140	0,20	2,85	5,70
Succinic	6,2	0,23	4,21	5,64
Adipic	3,7	0,39	4,43	5,41

Motive structurale care determină aciditatea carboxilului. După cum s-a arătat înainte, în grupa carboxil există o conjugare internă în urma căreia densitatea de electroni de la atomul de oxigen de care este legat protonul este micșorată. Atomul de oxigen astfel pozitivat face ca protonul să fie cedat mai ușor, legătura O—H devenid mai slabă decît în grupa OH din alcooli. Un efect de conjugare similar determină aciditatea mai mare a fenolilor față de alcooli (v. § 19.2).



Prin ionizarea carboxilului rezultă ionul carboxilat. În acest anion conjugarea electronilor p ai unui atom de oxigen cu electronii π ai celuilalt atom de oxigen este izovalentă. Cele două structuri limită sînt echivalente, ceea ce înseamnă că repartiția electronilor între cei trei atomi implicați în conjugare este uniformă. Din acest motiv, ionul carboxilat este puternic stabilizat, fiind mai sărac în energie.

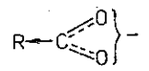


Măsurători de distanțe interatomice la formiatul de sodiu (și alți ioni carboxilat) arată că distanțele interatomice între cei doi atomi de

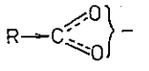
oxigen și atomul de carbon, sînt egale (1,27 Å), fiind intermediare între lungimea unei legături simple C—O și a unei legături duble C=O (În acidul carboxilic nedisociat aceste legături sînt inegale, v. înainte).

O consecință a acestei conjugări este distribuția sarcinii negative pe doi atomi de oxigen (fiecare avînd 1/2 din sarcina negativă), ceea ce face ca atracția pentru proton să fie diminuată la atomul de oxigen.

Efectul radicalului R asupra acidității carboxilului. Stabilizarea prin conjugare izovalentă a ionului carboxilat contribuie la aciditatea carboxilului. Grupele respingătoare de electroni, atașate de carbonul grupei carboxil, micșorează stabilitatea ionului carboxilat și deci aciditatea aci-



R atrăgător de electroni
stabilizează anionul
mărește aciditatea



R respingător de electroni
destabilizează anionul
micșorează aciditatea

dului respectiv. Grupele atrăgătoare de electroni, cu efect $-I$, măresc stabilitatea acestui anion și, în consecință, măresc aciditatea acidului respectiv. Grupele electronegative ($-I$) au efect acidifiant și asupra acidului nedisociat. Ele atrag electronii legăturii, pozitivînd oxigenul grupei carboxil și deci mărind tendința acestuia de a ceda protonul.

Tabela 26.2

Constante de disociere ale unor acizi acetici substituiți

Acid	pK_a
CH_3COOH	4,74
FCH_2COOH	2,59
F_3CCOOH	0,23
$ClCH_2COOH$	2,86
$Cl_2CHCOOH$	1,26
Cl_3CCOOH	0,64
$BrCH_2COOH$	2,90
ICH_2COOH	3,18
$NCCH_2COOH$	2,46
CH_3CH_2COOH	4,87

Efectul acidifiant al substituenților se transmite prin catene la distanță de maximum *trei* atomi de carbon. Astfel, constantele de aciditate ale unor acizi clor-butirici, redate mai jos, ilustrează scăderea efectului inductiv, cu creșterea distanței halogenului de la grupa carboxil.

Tabela 26.3

Constante de aciditate ale acizilor clor-butirici

Acid		$K_a \cdot 10^5$	pK_a
Butiric	$CH_3CH_2CH_2COOH$	1,5	4,82
α-Clor-butiric	$CH_3CH_2CHClCOOH$	139	2,86
β-Clor-butiric	$CH_3CHClCH_2COOH$	8,9	4,05
γ-Clor-butiric	$CH_2ClCH_2CH_2COOH$	3,0	4,52

Aciditatea acizilor nesaturați și aromatici. Acizii α, β,nesaturați și acizii aromatici sînt, în general, acizi mai tari decît acizii saturați. Legă-

Tabela 26.4

Constante de aciditate ale unor acizi nesaturați

Acid		$K_a \cdot 10^5$	pK_a
Acrilic	$CH_2=CH-COOH$	5,56	4,25
Vinilacetic	$CH_2=CH-CH_2-COOH$	4,62	4,35
Crotonic	$CH_3-CH=CH-COOH$	2,04	4,69
Cinamic	$C_6H_5-CH=CH-COOH$	3,65	4,43
Tetrolic	$CH_3-C\equiv C-COOH$	222,8	1,65

tura dublă, triplă sau inelul aromatic au efect atrăgător de electroni, contribuind la acidifierea grupei carboxil, prin efect $-I$ (întocmai ca și atomii de halogen).

Efectul $-I$ al grupelor vinil, etinil și aril se explică prin caracterul mai electronegativ al atomilor de carbon hibridizați sp^2 și sp (cu 1/3, respectiv 1/2 componentă s) în raport cu atomii de carbon sp^3 (cu 1/4 componentă s).

Peste efectul inductiv se suprapune efectul de conjugare, care acționează antagonist cu efectul $-I$, tinzînd să micșoreze parțial aciditatea grupei carboxil.

Astfel se explică de ce acidul acrilic are o constantă de aciditate numai puțin mărită față de acidul vinilacetic (β, γ-nesaturat). În acidul crotonic, grupa CH_3 cu efect respingător de electroni ($+I$) acționează în același sens cu efectul de conjugare, micșorînd aciditatea acestui acid față de acidul acrilic.

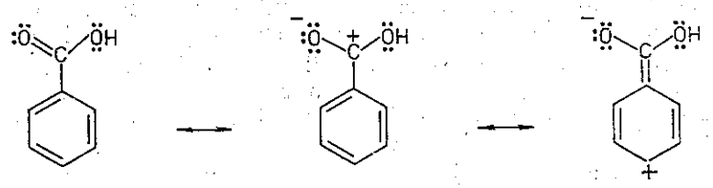
Efectul grupelor fenil asupra acidității carboxilului scade cu distanța de la grupa carboxil. Acidul fenilacetic are pK_a 4,31 iar acidul γ-fenilbutiric, 4,76 (tabela 26,5).

Tabela 26.5

Constante de aciditate ale unor acizi alifatici fenilați

Acid	$K_a \cdot 10^5$	pK_a
CH_3COOH	1,8	4,74
C_6H_5COOH	6,3	4,20
$C_6H_5CH_2COOH$	4,9	4,31
$C_6H_5(CH_2)_2COOH$	2,2	4,66
$C_6H_5(CH_2)_3COOH$	1,8	4,76

Aciditatea acizilor benzoici. Acidul benzoic este un acid mai tare decît acidul acetic. Diferența mică se datorează conjugării electronilor π ai inelului, într-o oarecare măsură, cu electronii grupei COOH.



Substituenții respingători de electroni (efect $+I$), cum sînt grupele alchil, micșorează aciditatea, iar cei atrăgători de electroni (efect $-I$) măresc aciditatea acidului benzoic (tabela 26.6). Efectul inductiv pur poate fi observat numai dacă substituentul se află în poziția *meta* față de grupa carboxil. Substituenții cu efect $-I$ dar donori de electroni (efect $+E$) se conjugă cu electronii π ai inelului aromatic. Atunci cînd acești substituenți se găsesc în poziția *para* față de grupa carboxil conjugarea are ca

Tabela 26.6

Constante de aciditate pK_a ale unor acizi benzoici substituiți

Substituent Y	Y—C_6H_4—COOH			Substituent Y	Y—C_6H_4—COOH		
	orto	*meta*	*para*		*orto*	*meta*	*para*
H	4,20	4,20	4,20				
CH_3	3,91	4,27	4,38	C_6H_5	3,46	4,14	4,21
F	3,27	3,86	4,14	CN	3,14	3,64	3,55
Cl	2,92	3,83	3,97	CF_3		3,77	3,66
Br	2,85	3,81	3,97	OH	2,98	4,08	4,57
I	2,86	3,85	4,02				
NO_2	2,21	3,49	3,42				

efect o micșorare a constantei de aciditate a acidului benzoic. De aceea acizii *para*-hidroxi și *para*-metoxibenzoici sînt acizi mai slabi decît acidul benzoic. Grupa nitro cu efect inductiv $-I$ și cu efect de conjugare $-E$,

acceptor de electroni de la nucleu, produce o mărire a acidității acidului *para*-nitrobenzoic.

Efecte sterice. Acizii benzoici *orto*-substituiți sînt acizi mai tari decît acidul benzoic nesubstituit. Valorile acidităților nu pot fi comparate cu cele ale acizilor substituiți în pozițiile *meta* și *para* deoarece substituenții din poziția *orto* interferează cu grupa carboxil, voluminoasă, defavorizînd conjugarea cu inelul benzenic prin împiedicarea coplanarității (*orto-efect*).

Ecuația Hammett. Substituenții din inelul benzenic influențează constanta de echilibru și constanta de viteză a reacțiilor ce au loc la carbonul direct legat de inelul aromatic prin mărirea sau micșorarea densității de electroni de la centrul de reacție.

Ecuația Hammett stabilește o relație liniară între constantele de echilibru termodinamic, K, respectiv între constantele de viteză, k, cinetice, ale unei serii de compuși benzenici nesubstituiți și *para*-substituiți.

$$\log K_Y/K_H = \sigma\rho \text{ sau } \log k_Y/k_H = \sigma\rho$$

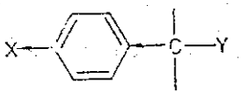
Constanta σ (sigma) este o constantă a substituentului. Ea exprimă efectul de donare sau de respingere de electroni al unui substituent; se exprimă printr-un număr cu valoare negativă (donare) sau pozitivă (acceptare) (v. tabela 26.7). Un substituent cu σ pozitiv este mai atrăgător de electroni decît hidrogenul, iar cel cu σ negativ este mai respingător de electroni decît hidrogenul (hidrogenul fiind luat drept etalon). La determinarea constantei σ, constanta ρ se consideră egală cu unitatea.

Tabela 26.7

Constante σ Hammett ale unor substituenți

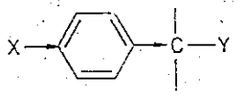
Substituent	*meta*	*para*	Substituent	*meta*	*para*
CH_3	−0,069	−0,170	F	+0,337	−0,062
$C(CH_3)_3$	−0,100	−0,197	Cl	+0,373	+0,227
C_6H_5	+0,06	−0,01	Br	+0,391	+0,232
CF_3	+0,430	+0,54	I	+0,352	+0,180
CN	+0,56	+0,66	OH	+0,121	−0,37
NH_2	−0,16	−0,66	OCH_3	+0,115	−0,268
$COCH_3$	+0,376	+0,520	COOH	+0,35	+0,41
$N(CH_3)_2$	−0,21	−0,83	COO^-	+0,10	+0,13

Constanta ρ (ro) este o constantă a tipului de reacție; ea indică, printr-un număr pozitiv, respectiv negativ, cerința de electroni la centrul de reacție. Un ρ cu semn pozitiv înseamnă că reacția respectivă este accelerată de substituenți atrăgători de electroni în poziția *para* și, invers, un ρ negativ indică o accelerare a reacției prin substituenți respingători de electroni.



X micșorează densitatea de electroni

$-E(-I)$: NO_2



X mărește densitatea de electroni

$+I$: CH_3, alchil

$+E(-I)$: OCH_3, OH

În reacțiile în care starea de tranziție are caracter negativ (de ex. ionizarea grupei carboxil, hidroliza bazică a esterilor) efectul de accelerare al substituentului Y scade în ordinea $Y = NO_2 > \text{Halogeni} > H > CH_3$.

În reacții în care starea de tranziție are caracter carbocationic (de ex. solvoliza clorurilor de benzil în condiții SN1, hidroliza acidă a esterilor, esterificarea acizilor) efectul de accelerare al substituentului Y crește în ordinea $Y = NO_2 < \text{Halogeni} < H < CH_3$.

26.3. METODE DE SINTEZĂ

Acizii carboxilici sînt produși finali în numeroase reacții de oxidare care au fost discutate înainte. Numeroși acizi se obțin la scară industrială prin metode speciale (v. § 26.4). În acest capitol vor fi discutate metodele de sinteză cu caracter general.

A. Metode oxidative

a. Oxidarea alcoolilor primari

$$R-CH_2OH \xrightarrow{[O]} R-COOH$$

Oxidarea alcoolilor primari la acizi carboxilici are loc cu agenți oxidanți ca de ex. permanganat de potasiu sau bicromat de potasiu în mediu acid, la cald (v. § 18.6.B).

b. Oxidarea aldehidelor

$$R-CHO \xrightarrow{[O]} R-COOH$$

$$R-CHO \xrightarrow{O_2} R-C(=O)-OOH \xrightarrow{R-CHO} 2\,R-COOH$$

Oxidarea aldehidelor la acizi, cu agenți oxidanți ionici sau cu aer, în mecanism homolitic, a fost descrisă la § 24.6.B (v. și metode industriale).

c. Oxidarea alchilbenzenilor

$$Ar-CH_2-R \longrightarrow Ar-CO-R \longrightarrow Ar-COOH$$

La oxidarea alchilbenzenilor în catena laterală, este atacată întîi poziția benzilică. Cu permanganat, la cald, oxidarea duce pînă la acizi. Despre oxidarea cu aer, v. metode industriale și § 11.8.B.b.

d. Oxidarea alchenelor

$$R-CH=CH-R' \longrightarrow R-COOH + HOOC-R'$$

Există numeroase variante experimentale pentru ruperea legăturii duble care duc final la acizi (v. § 7.6.1.H) și care pot deveni, în anumite cazuri particulare, și metode practice de sinteză.

$$\underset{\text{Acid oleic}}{CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH} \longrightarrow \underset{\text{Acid pelargonic}}{CH_3(CH_2)_7COOH} + \underset{\text{Acid aclaic}}{HOOC(CH_2)_7COOH}$$

B. Hidroliza nitrililor

$$R-C\equiv N + H_2O \longrightarrow R-COOH + NH_3$$

Condiții : NaOH, KOH ; cataliză acidă

Hidroliza nitrililor se realizează prin încălzire cu soluții apoase, uneori cu adaos de alcool pentru solubilizare, de hidroxizi alcalini (NaOH, KOH) sau de acizi minerali (H_2SO_4).

Nitrilii din seria alifatică se obțin ușor din compuși halogenați (sau uneori din sulfați de alchil) cu cianuri alcaline (reacție de substituție SN2 ; v. § 17.6.2.A) de aceea utilizarea acestei metode pentru obținere de acizi carboxilici are aplicații largi.

$$CH_3CH_2Cl + KCN \longrightarrow CH_3CH_2CN \longrightarrow \underset{\text{Acid propionic}}{CH_3CH_2COOH}$$

$$C_6H_5CH_2Cl \longrightarrow C_6H_5CH_2CN \longrightarrow \underset{\text{Acid fenilacetic}}{C_6H_5CH_2COOH}$$

Prin această metodă se obține un acid cu o catenă avînd un atom de carbon mai mult decît compusul halogenat de la care se pornește.

Se obțin pe această cale numeroși acizi dicarboxilici. Acidul malonic se obține din acid cloracetic și cianură de potasiu și hidroliza acidului cianacetic format ca etapă intermediară.

$$HOOC-CH_2-Cl + KCN \longrightarrow \underset{\text{Acid cianacetic}}{HOOC-CH_2-CN} \longrightarrow \underset{\text{Acid malonic}}{HOOC-CH_2-COOH}$$

Din 1,3-dibrompropan se poate obține acid glutaric.

$$Br-CH_2CH_2CH_2-Br \longrightarrow NC-CH_2CH_2CH_2-CN \longrightarrow \underset{\text{Acid glutaric}}{HOOC-CH_2CH_2CH_2-COOH}$$

Nitrilii aromatici se obțin din săruri de diazoniu, prin reacție Sandmeyer (v. § 22.8.3.1. C) ; prin hidroliză se obțin acizi aromatici.

$$Ar-NH_2 \xrightarrow[HX]{HNO_2} Ar-\overset{+}{N}\equiv N\ X^- \xrightarrow{CuCl} Ar-CN \longrightarrow Ar-COOH$$

Prin hidroliza nitrilului acrilic (v. § 27.6.4) se obține acid acrilic.

$$CH_2=CH-CN \longrightarrow \underset{\text{Acid acrilic}}{CH_2=CH-COOH}$$

C. Din compuși organo-metalici și bioxid de carbon

$$R-X \longrightarrow RMgX \xrightarrow{CO_2} R-COOMgX \longrightarrow R-COOH$$

$$Ar-X \longrightarrow ArMgX \xrightarrow{CO_2} Ar-COOMgX \longrightarrow Ar-COOH$$

Compușii organo-magnezieni, alifatici și aromatici, se formează prin tratarea compușilor halogenați cu magneziu metalic, în eter anhidru. Prin introducerea, în această soluție, de bioxid de carbon uscat (gaz sau solid) are loc carbonatarea ducînd la sarea de magneziu a acidului carboxilic care, la tratare cu apă acidulată, trece în acidul liber.

$$(CH_3)_3C-Br \longrightarrow (CH_3)_3CMgBr \longrightarrow \underset{\substack{\text{Acid trimetilacetic}\\ \text{(pivalic)}}}{(CH_3)_3C-COOH}$$

Se obțin pe această cale acizi aromatici, acizi nesaturați și acizi acetilenici.

$$HC\equiv CH + C_2H_5MgBr \longrightarrow HC\equiv CMgBr + C_2H_6$$

$$HC\equiv CMgBr + CO_2 \longrightarrow HC\equiv C-COOMgBr \longrightarrow \underset{\text{Acid propiolic}}{HC\equiv C-COOH}$$

Din *p*-bromtoluen se poate obține acid *p*-toluic.

$$p\text{-}CH_3-C_6H_4-Br \longrightarrow CH_3-C_6H_4MgBr \longrightarrow CH_3-C_6H_4-COOH$$

În locul compușilor organo-magnezieni se utilizează și compuși organici ai litiului sau ai sodiului.

$$C_6H_5Li + CO_2 \longrightarrow C_6H_5-COOLi \longrightarrow C_6H_5-COOH$$

D. Sinteze de acizi cu ester malonic

$$R-X + CH_2(COOR)_2 \xrightarrow{a} R-CH(COOR)_2 \xrightarrow{b} R-CH_2-COOH$$

$$R'-X + R-CH(COOR)_2 \xrightarrow{a} R-\underset{\displaystyle R'}{C}(COOR)_2 \xrightarrow{b} R-\underset{\displaystyle R'}{CH}-COOH$$

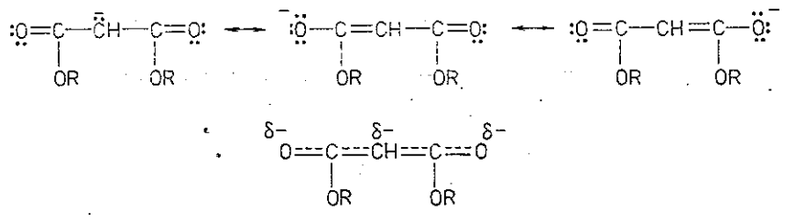
Condiții : a. etoxid de sodiu ; b. hidroliză, $-CO_2$

În esterul malonic atomii de hidrogen ai grupei CH_2 sînt acidifiați de grupele COOR vecine. La tratarea cu un alcoxid de sodiu (etoxid de sodiu), cu sodiu metalic sau cu hidrură de sodiu, esterul malonic formează

o combinaţie sodată, cu caracter de sare, izolabilă sub forma unui precipitat.

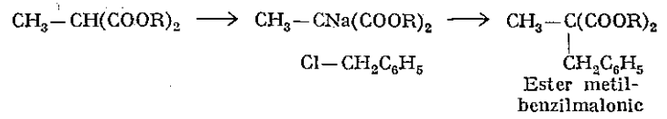
$$(ROOC)_2CH_2 + C_2H_5ONa \longrightarrow (ROOC)_2CH^- \; Na^+ + C_2H_5OH$$
$$(ROOC)_2CH_2 + NaH \longrightarrow (ROOC)_2CH^- \; Na^+ + H_2$$

Stabilitatea esterului malonic sodat se datorează conjugării electronilor de la atomul de carbon cu grupa C=O din ester.



a. *Sinteze de acizi monocarboxilici.* Anionul esterului malonic este un reactant nucleofil (cu caracter de carbanion) care dă reacţii de substituţie SN2 cu compuşi halogenaţi primari şi secundari sau cu sulfaţi de alchil.

Esterul alchilmalonic mai conţine un atom de hidrogen acid şi poate forma o combinaţie sodată; printr-o nouă substituţie cu un compus halogenat se obţin esteri ai acidului malonic dialchilat.



Prin hidroliză şi decarboxilare, din esteri malonici alchilaţi se obţin acizi monocarboxilici.

$$CH_3-CH(COOR)_2 \longrightarrow CH_3-CH(COOH)_2 \longrightarrow CH_3-CH_2-COOH$$

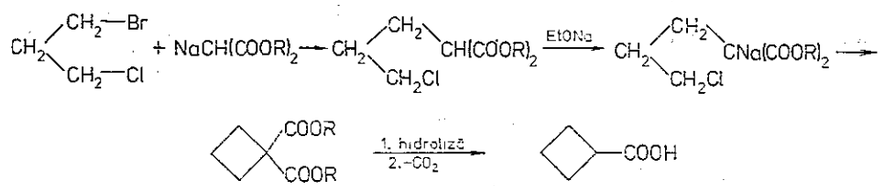
b. *Sinteze de acizi dicarboxilici.* Prin condensarea a doi moli de ester malonic sodat cu un compus dihalogenat se obţin acizi dicarboxilici. Aplicarea metodei este limitată numai de posibilităţile de obţinere ale compusului dihalogenat.

$$(ROOC)_2CHNa + X-(CH_2)_n-X \longrightarrow (ROOC)_2CH-(CH_2)_n-CH(COOR)_2 \longrightarrow$$
$$(HOOC)_2CH-(CH_2)_n-CH(COOH)_2 \longrightarrow HOOCCH_2(CH_2)_nCH_2COOH$$

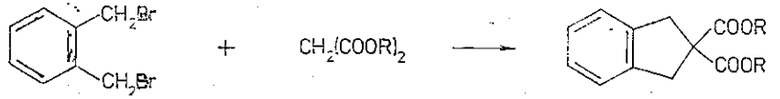
Pe această cale se pot obţine acizii glutaric, adipic, pimelic.

c. *Sinteze de acizi cicloalcan-carboxilici.* Prin tratarea unui compus dihalogenat (de preferinţă cu atomi de halogen cu reactivitate diferită) cu un mol de ester malonic sodat se poate obţine compusul de monoalchilare. Prin sodarea acestuia (la tratare cu încă un mol de alcoxid) are loc o reacţie de ciclizare intramoleculară, formîndu-se un ester al unui acid

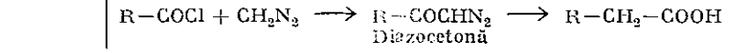
cicloalcandicarboxilic. Reacţia este cunoscută sub numele de *sinteza Perkin jr.*; v. şi § 5.3.3.A.



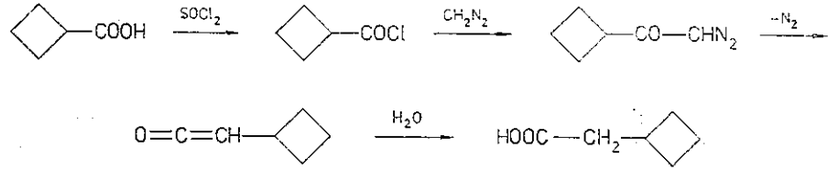
Din dibrom-*o*-xilen (obţinut prin bromurarea *o*-xilenului la lumină) se obţine acid hidrinden-dicarboxilic.



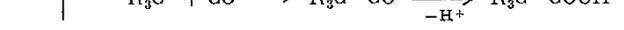
E. Sinteze de acizi din alţi acizi prin lungire de catenă



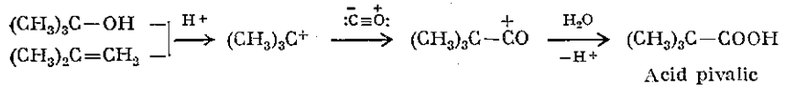
O metodă de sinteză pentru lungirea catenei unui acid cu încă un atom de carbon constă în reacţia Arndt-Eistert combinată cu transpoziţia Wolff (v. § 23.5.C).



F. Carbonilarea ionilor de carboniu



Ionii de carboniu (în special cei terţiari, uşor de generat din alcooli sau alchene) reacţionează cu oxidul de carbon formînd ioni de acil; aceştia prin reacţie cu apa trec în acizi (H. Koch, 1957).

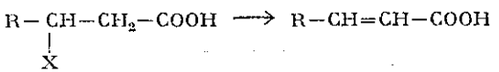


Reacţia este mult utilizată pentru obţinerea acizilor cu grupa carboxil legată de un atom de carbon terţiar.

G. Metode speciale pentru acizi nesaturaţi.

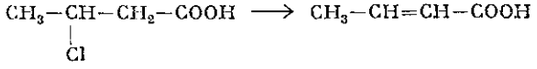
În afară de unele metode generale pentru obţinerea de acizi carboxilici, expuse înainte, acizii nesaturaţi se pot obţine prin metode specifice.

a. Metode de eliminare



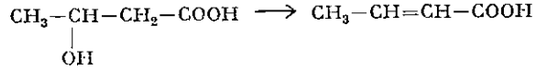
X = halogen, în prezenţă de baze (KOH alcoolic)
X = OH, în cataliză acidă

Dehidrohalogenarea acizilor halogenaţi conduce la acizi nesaturaţi. Reacţia este generală, dar decurge deosebit de uşor cînd halogenul se află în poziţia β faţă de grupa carboxil.

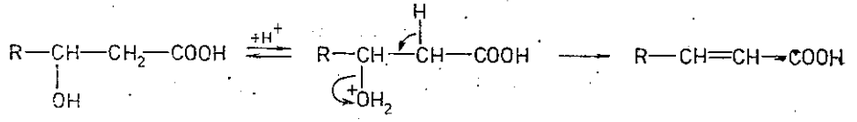


Aceasta se explică prin aceea că hidrogenul din poziţia α, extras de baze, este activat de vecinătatea grupei carboxil şi a halogenului.

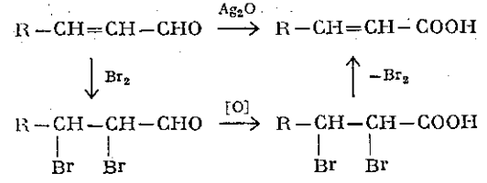
Deshidratarea hidroxiacizilor în cataliză acidă conduce la acizi nesaturaţi.



Şi în acest caz eliminarea grupei OH din poziţia β decurge mai uşor — reacţia prezentînd o analogie cu deshidratarea aldolilor (v. § 24.6.1.C).

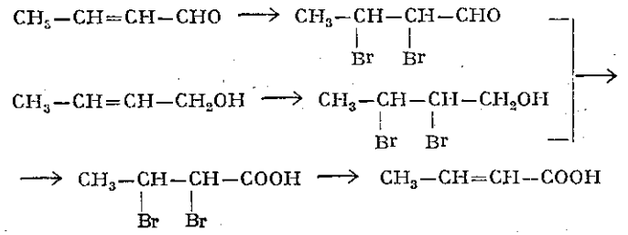


b. Metode oxidative

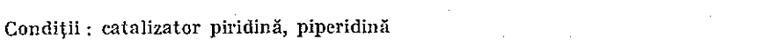


Aldehidele nesaturate se transformă în acizi nesaturaţi la oxidare cu oxid de argint, oxidant specific, care nu afectează dubla legătură.

O altă metodă de transformare a unei aldehide nesaturate în acid nesaturat constă în protejarea dublei legături prin adiţie de halogen (de obicei brom) urmată de oxidarea grupei aldehidice (v. § 24.6.2.A) şi dehalogenarea acidului format. Această metodă implicînd protejarea dublei legături poate fi adaptată şi la oxidarea alcoolilor nesaturaţi.

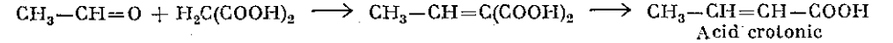


c. Din aldehide şi acid malonic



Condiţii: catalizator piridină, piperidină

Acizi α, β-nesaturaţi se obţin uşor prin condensarea aldehidelor sau cetonelor alifatice cu acid malonic, în prezenţă de piridină şi piperidină, reacţie în care are loc şi decarboxilarea acidului dicarboxilic format intermediar (E. Knoevenagel, 1894) (v. § 24.6.1.C.h).

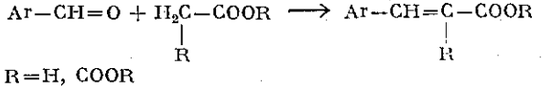


Acid crotonic

Condensarea Knoevenagel este dată şi de cetone, dar randamentele sînt mai mici.

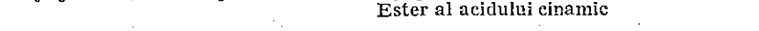
Piperidina utilizată drept catalizator are rolul de a forma carbanionul acidului malonic, care ia parte la condensarea cu grupa carbonil. Carbanionul acidului malonic este stabilizat prin conjugare cu grupa C=O din carboxil întocmai ca în esterul malonic.

d. Din aldehide şi esteri ai acizilor carboxilici (reacţie Claisen)



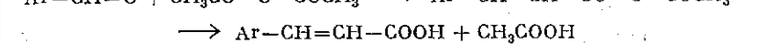
R=H, COOR

Din aldehide neenolizabile şi esteri ai acizilor monocarboxilici şi dicarboxilici, în cataliză bazică, se obţin produşi de condensare crotonică ducînd la acizi α, β-nesaturaţi; produşii de condensare aldolică nu sînt izolabili (v. § 24.6.1.C.g).



Ester al acidului cinamic

e. Din aldehide aromatice şi anhidridă acetică



Condensarea aldehidelor aromatice cu anhidrida acetică, în cataliză bazică, cunoscută sub numele de *condensare Perkin*, a fost discutată în cadrul reacţiilor de condensare ale compuşilor carbonilici (v. § 24.6.1.C.g).

26.4. SURSE NATURALE ŞI METODE INDUSTRIALE PENTRU UNII TERMENI REPREZENTATIVI

Acizi monocarboxilici. Acidul formic se obţine industrial prin reacţia dintre oxidul de carbon şi hidroxid de sodiu, la 200° şi 15 at. Din formiatul de sodiu astfel format, se pune în libertate acidul formic cu acid sulfuric (M. Berthelot, 1855).

$$CO + NaOH \longrightarrow HCOONa \longrightarrow HCOOH$$

Acidul acetic se obţine sintetic prin oxidarea cu aer a acetaldehidei (obţinută din acetilenă) în prezenţă de acetat de mangan care accelerează reacţia şi totodată descompune acidul peracetic format. Acidul acetic obţinut pe această cale are concentraţie de 95—97 %. Prin oxidarea acetaldehidei cu aer în prezenţă de acetat de cobalt şi de cupru se obţine un amestec de acid acetic cu anhidridă acetică şi apă, din care componentele se separă prin distilare.

Acizii propionic, butiric şi izobutiric se obţin prin oxidarea cu aer, în prezenţă de săruri de mangan, a aldehidelor respective (v. § 24.6.2.C).

În prezent, acizii cu mai mult de trei atomi de carbon se obţin prin *sinteză oxo*, respectiv prin reacţia alchenelor cu oxid de carbon şi apă, la 200—300° şi 15 at, în prezenţă de carbonil de nichel ($Ni(CO)_4$) (v. § 24.3.J).

$$CH_2{=}CH_2 + CO + H_2O \longrightarrow CH_3CH_2COOH$$

Alcoolii reacţionează în mod asemănător, dar necesită condiţii mult mai energice (200—500°, 300—700 at), ceea ce îngreuiază aplicarea metodei la scară industrială.

$$CH_3CH_2OH + CO \longrightarrow CH_3CH_2COOH$$

Acizii cu catenă liniară şi cu număr par de atomi de carbon (v. tabela 26.8) începînd de la acidul butiric se denumesc uneori *acizi graşi*. Ei se găsesc, sub formă de esteri ai glicerinei, în grăsimi (v. mai departe şi § 27.2).

Acidul butiric (C_4) se găseşte în untul de vacă. Acizii capronic, caprilic şi caprinic (C_6, C_8, C_{10}) se găsesc în untul de capră. În untul nucii de cocos predomină acidul lauric (C_{12}). Acizii palmitic (C_{16}) şi stearic (C_{18}) apar în orice grăsime.

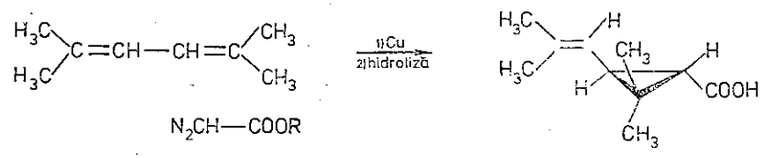
Acizii C_{12}—C_{18} utilizaţi pentru fabricarea săpunurilor se obţin (alături de glicerină) prin hidroliza enzimatică sau alcalină a grăsimilor. Cantităţi mari de acizi graşi se obţin prin ruperea oxidativă (neselectivă) a moleculelor de alcani superiori (parafină). Oxidarea parafinei se realizează prin barbotare de aer, sub presiune, prin parafina încălzită la 100—120°, în prezenţă de catalizatori pe bază de mangan sau cobalt, cu adaos de substanţe bazice.

Acidul benzoic se obţine industrial prin oxidarea toluenului cu aer, la temperaturi ridicate.

Acizii din petrol, numiţi curent *acizi naftenici*, au fost descoperiţi de Markovnikov (1892) iar structura unora din ei, conţinuţi în petrolul românesc, a fost stabilită de C. D. Neniţescu şi D. Isăcescu (1938). Ei se izolează, în cantităţi sub 1 %, la prelucrarea cu hidroxid de sodiu a diferitelor fracţiuni de petrol. În general acizii naftenici sînt acizi alchil-cicloalcan-carboxilici (conţinînd inele ciclohexanice şi ciclopentanice).

Sărurile de cobalt şi de mangan ale acizilor naftenici, solubile în hidrocarburi, servesc drept catalizatori în reacţii de oxidare; sărurile de sodiu se utilizează la fabricare de săpunuri.

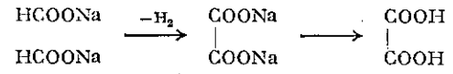
Un derivat al acidului ciclopropancarboxilic, *acidul crizantemic*, este componenta acidă a unor esteri naturali din florile de piretru, cu proprietăţi insecticide. Se obţine sintetic din 2,5-dimetil-2,4-hexadienă (tetrametilbutadienă) şi ester diazoacetic.



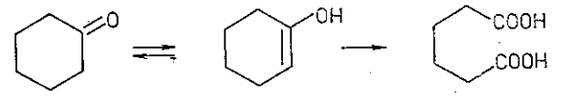
Acid crizantemic

Acizii dicarboxilici. Acidul oxalic se găseşte în natură în numeroase plante sub formă de săruri de calciu şi de potasiu. În măcriş se găseşte sarea acidă de potasiu (sare de măcriş). În regnul animal, sarea de calciu a acidului oxalic se depune în urină sau formează unul din tipurile de pietre din vezică sau din rinichi.

Acidul oxalic se fabrică din formiat de sodiu, prin încălzire la 400°. Din oxalatul de sodiu se pune în libertate acidul oxalic prin acidulare cu acid sulfuric.



Acidul adipic se fabrică prin oxidarea ciclohexanonei (amestec cu ciclohexanol, obţinut prin oxidarea ciclohexanului, v. § 24.6.2.B) cu acid azotic, în scopul fabricării fibrei sintetice nylon. În această reacţie oxidantul atacă de fapt dubla legătură din enolul corespunzător cetonei.



Acid adipic

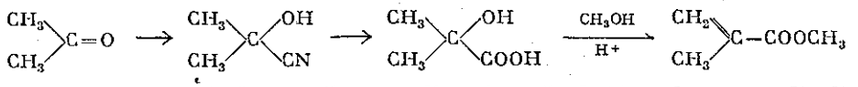
Acidul ftalic se obţine prin oxidarea naftalinei (v. § 12.2.D.b) sau a *orto*-xilenului, cu aer, în prezenţă de catalizatori. Acidul izoftalic se fabrică prin oxidarea cu aer a *meta*-xilenului. Se întrebuinţează mult în industria

de lacuri şi vopsele. Acidul tereftalic, obţinut prin oxidarea *para*-xilenului, se utilizează pentru fabricarea fibrei sintetice terilen.

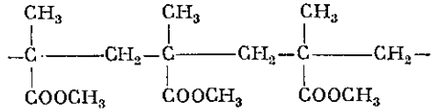
Acizi nesaturaţi. Acidul acrilic, $CH_2 = CH-COOH$, se obţine industrial prin hidroliza acrilonitrilului sau prin sinteza oxo, din acetilenă, CO şi apă (metodă W. Reppe, 1945).

$$HC{\equiv}CH + CO + H_2O \rightleftarrows CH_2{=}CH-COOH$$

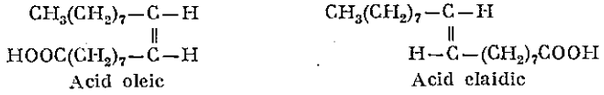
Acidul metilacrilic sau acidul metacrilic se fabrică în vederea obţinerii esterului său (monomerul pentru sticla plexi) din cianhidrina acetonei.



Metacrilatul de metil se polimerizează după schema radicalică (v. § 7.7.1) conducînd la macromolecule de tipul:



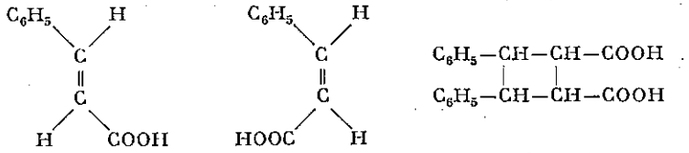
Acidul oleic din grăsimi şi uleiuri este forma *cis*. Forma *trans* se numeşte acid elaidic şi se obţine din acid oleic sub acţiunea urmelor de acid azotos.



Acizii cu 18 atomi de carbon şi două, respectiv trei, legături duble *cis* (neconjugate) se găsesc în uleiul de rapiţă şi de in.

Acid linolic $CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$
Acid linolenic $CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$

Acidul cinamic, $C_6H_5-CH = CH-COOH$, se găseşte în natură în uleiul de scorţişoară şi, sub formă de ester, în multe răşini naturale. Acidul cinamic este forma *trans*; diastereoizomerul *cis* se numeşte acid alocinamic. Prin cicloadiţie fotochimică trece în acizi truxilici şi truxinici



Acidul maleic se obţine industrial prin oxidarea benzenului cu aer în prezenţă de pentoxid de vanadiu; se izolează ca anhidridă.

Acid maleic Acid fumaric

Acidul fumaric se găseşte în natură în multe plante şi apare în toate celulele vii ca intermediar în metabolismul hidraţilor de carbon.

26.5. PROPRIETĂŢI FIZICE

Acizii inferiori sînt substanţe lichide, iar cei superiori sînt solizi (tabela 26.8). Trebuie menţionat faptul că acizii alcancarboxilici prezintă o alternanţă a punctelor de topire, respectiv acizii cu număr par de atomi de carbon se topesc mai sus decît cei doi acizi cu număr impar învecinaţi.

Tabela 26.8

Constante fizice ale acizilor

		p.t., °C	p.f., °C
Acizi monocarboxilici saturaţi			
Acid formic	$HCOOH$	+8,4	100,5
Acid acetic	CH_3COOH	+16,6	118,2
Acid propionic	CH_3CH_2COOH	−22,0	141,1
Acid butiric	$CH_3(CH_2)_2COOH$	−7,9	163,5
Acid valerianic	$CH_3(CH_2)_3COOH$	−34,5	186,3
Acid capronic	$CH_3(CH_2)_4COOH$	−3,9	205,8
Acid oenantic	$CH_3(CH_2)_5COOH$	−7,5	223
Acid caprilic	$CH_3(CH_2)_6COOH$	+16,3	239,7
Acid pelargonic	$CH_3(CH_2)_7COOH$	12,3	255,6
Acid caprinic	$CH_3(CH_2)_8COOH$	31,3	270
Acid lauric	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44,0	299
Acid miristic	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	54,4	122/1 mm
Acid palmitic	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	62,8	139/1 mm
Acid stearic	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	69,6	160/1 mm
Acid arahic	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	75,3	205/1 mm
Acid behenic	$CH_3(CH_2)_{20}COOH$	80	306/60 mm
Acid izobutiric	$(CH_3)_2CHCOOH$	−47,0	154,3
Acid izovalerianic	$(CH_3)_2CHCH_2COOH$	−37,6	176,7
Acid metiletilacetic	$CH_3CH(C_2H_5)COOH$	—	177
Acid trimetilacetic	$(CH_3)_3CCOOH$	+35,3	163,7
Acid ciclopentan-carboxilic	$(CH_2)_4>CHCOOH$	−4	215
Acid ciclohexan-carboxilic	$(CH_2)_5>CHCOOH$	+31	232

Tabel 26.8 (continuare)

		p.t., °C	p.f., °C
Acid benzoic	C_6H_5COOH	+121,7	249,2
Acid *o*-toluic	$CH_3C_6H_4COOH$	104	259
Acid *m*-toluic	$CH_3C_6H_4COOH$	110	263
Acid *p*-toluic	$CH_3C_6H_4COOH$	180	275
Acid fenilacetic	$C_6H_5CH_2COOH$	76	265
Acid α-naftoic	$C_{10}H_7COOH$	160	—
Acid β-naftoic	$C_{10}H_7COOH$	184	—
Acizi dicarboxilici			
Acid oxalic	HOOC—COOH	189,5	—
Acid malonic	$HOOCCH_2COOH$	135,6	—
Acid succinic	$HOOC(CH_2)_2COOH$	185	
Acid glutaric	$HOOC(CH_2)_3COOH$	97,5	
Acid adipic	$HOOC(CH_2)_4COOH$	153	
Acid pimelic	$HOOC(CH_2)_5COOH$	105	
Acid suberic	$HOOC(CH_2)_6COOH$	140	
Acid acelaic	$HOOC(CH_2)_7COOH$	108	
Acid sebacic	$HOOC(CH_2)_8COOH$	134	
Acid ftalic (*o*)	$C_6H_4(COOH)_2$	213	
Acid izoftalic (*m*)	$C_6H_4(COOH)_2$	300	
Acid tereftalic (*p*)	$C_6H_4(COOH)_2$	f. înalt	
Acizi nesaturați			
Acid acrilic	$H_2C=CHCOOH$	13	140
Acid crotonic (*cis*)	$CH_3CH=CHCOOH$	72	180
Acid izocrotonic (*trans*)	$CH_3CH=CHCOOH$	15	169
Acid vinilacetic	$H_2C=CHCH_2COOH$	−39	163
Acid metacrilic	$H_2C=C(CH_3)COOH$	—	160
Acid oleic	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$	13	223/10
Acid elaidic (*trans*)	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$	51	225/10
Acid cinamic (*trans*)	$C_6H_5CH=CHCOOH$	133	—
Acid alocinamic (*cis*)	$C_6H_5CH=CHCOOH$	68,57,40	
Acid sorbic	$CH_3(CH=CH)_2COOH$	134	
Acid maleic (*cis*)	HOOCCH=CHCOOH	130	
Acid fumaric (*trans*)	HOOCCH=CHCOOH	300	
Acid propiolic	HC≡C—COOH	18	144

Termenii inferiori sînt solubili în apă, dar solubilitatea în apă scade cu creșterea restului hidrocarbonat al moleculei; acizii superiori sînt solubili în dizolvanți organici (eter, benzen, compuși halogenați).

Spectre IR. Unitățile componente ale carboxilului, C=O și O—H, se pot identifica separat în spectrele IR. Datorită conjugării dintre cei doi atomi de oxigen se produc modificări fundamentale în natura legăturilor C=O și C—OH, care au drept consecință apariția unor proprietăți noi, caracteristice grupei carboxil.

Frecvența $\nu_{C=O}$ apare la 1 770—1 790 cm^{-1} în acizii monomeri și la 1 710—1 740 cm^{-1} în dimeri; în ionul carboxilat este de 1 550—1 600 cm^{-1}.

Frecvența ν_{O-H} apare la 3 500—3 570 cm^{-1} în acizii monomeri și (ca o bandă largă) la 2 500—3 000 cm^{-1} la dimeri.

În acizii α, β-nesaturați, frecvența $\nu_{C=C}$ apare la 1 630—1 660 cm^{-1}.

Spectre RMN. În spectrul RMN protonul grupei carboxil, puternic dezecranat, apare la valori δ variabile, în intervalul δ 10—14 ppm. Protonii din poziția α, puternic dezecranați de vecinătatea carboxilului, apar la δ 2—3 ppm, în funcție de structura restului moleculei.

CH_3-COOH	CH_3-CH_2-COOH		$(CH_3)_2CHCOOH$		
2,08	1,16	2,36	1,21	2,56	(δ, ppm)

De asemenea sînt puternic dezecranați protonii vinilici din acizii α, β-nesaturați.

	R—CH=CH—COOH			
$R = C_6H_5$	7,83	6,46	13,21	(δ,ppm)
$R = CH_3$	7,10	5,83	12,18	

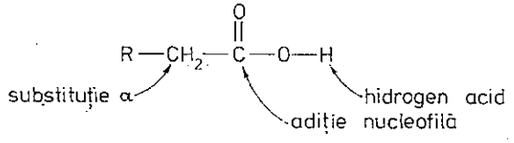
În acidul benzoic, grupa COOH influențează diferențiat protonii inelului aromatic, care prezintă următoarele deplasări chimice (δ, ppm): *orto* 8,07, *meta* 7,42, *para* 7,47.

Spectre UV. Acizii carboxilici absorb în UV la lungimi de undă mult mai mici decît compușii carbonilici, la aproximativ 200 nm. De ex. acidul acetic are $\lambda_{max}^{H_2O}$ 204 nm ($\varepsilon = 40$) iar acidul butiric 207 (74).

Grupa carboxil are efect batocrom asupra unor sisteme nesaturate, influențînd tranzițiile $\pi \rightarrow \pi^*$ din sistemul nesaturat.

26.6. REACȚIILE ACIZILOR

Acizii carboxilici dau reacții caracteristice ale grupei carboxil și reacții ale radicalului organic.



26.6.1. REACȚII ALE GRUPEI CARBOXIL

A. Formarea de săruri

$$R-COOH + NaOH \longrightarrow R-COO^-Na^+ + H_2O$$
$$R-COOH + NH_3 \longrightarrow R-COO^-NH_4^+$$

Acizii carboxilici se dizolvă în hidroxizi, carbonați sau bicarbonați alcalini, formînd săruri solubile, complet ionizate în soluție apoasă. Prin acidularea acestora, cu acizi minerali, se pun în libertate acizii respectivi.

Sărurile de amoniu (sărurile cu amine) sînt combinaţii ionice care însă, în funcţie de bazicitatea aminei, disociază reversibil, întocmai ca şi sărurile de amoniu anorganice.

Sărurile acizilor carboxilici cu metale alcalino-pămîntoase sînt greu solubile în apă şi precipită. Sărurile cu metale grele (Ag, Cu etc.) sînt substanţe neionice, insolubile în apă. La acizii cu catene lungi sau la acizii naftenici, sărurile unor metale grele sînt solubile în hidrocarburi. Astfel de săruri servesc drept catalizatori de oxidare (v. § 11.8.B.b şi 23.3.A.c.)

Acizii dicarboxilici formează două tipuri de săruri: o sare acidă prin neutralizarea uneia din grupele carboxil şi o sare neutră.

$$HOOC-(CH_2)_n-COONa \qquad NaOOC-(CH_2)_n-COONa$$

Săpunuri. Sărurile de sodiu ale acizilor $C_{12}-C_{18}$, obţinute prin hidroliza grăsimilor, se deosebesc de sărurile acizilor inferiori. Numai în soluţii diluate sărurile de sodiu ale acizilor superiori se află sub formă de ioni individuali, $RCOO^-$ şi Na^+, ambii hidrataţi cu molecule de apă. În soluţii concentrate, anionii se asociază formînd particule coloidale de asociaţie sau miceli.

Săpunurile se caracterizează prin faptul că au catene hidrocarbonate lungi, hidrofobe, care au la margine o grupă carboxil, hidrofilă. Puterea de spălare a săpunului se datorează faptului că moleculele de săpun se orientează cu partea hidrofobă spre suprafaţa nemiscibilă cu apa şi cu grupa carboxil spre apă. Aceasta se înconjură de molecule de apă făcînd astfel posibilă solubilizarea substanţelor nepolare (fig. 26.2.)

Săpunurile de sodiu ale acizilor graşi sînt biodegradabile deoarece conţin catene neramificate, cu număr par de atomi de carbon (v. § 29.4.b).

Detergenţi şi agenţi de udare sintetici. Detergenţii conţin, ca şi săpunurile, o catenă hidrofobă $C_{12}-C_{18}$ şi o grupă hidrofilă. Detergenţii anionici conţin grupe $-OSO_3Na$ (sulfaţi) sau $-SO_3Na$ (sulfonaţi); spre deosebire de săpunuri, formează săruri de calciu, magneziu sau de metale

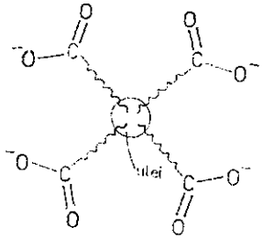


Fig. 26.2. — Particulă de ulei menţinută în apă de molecule de săpun cu grupele COO^- hidratate îndreptate spre exterior

grele, solubile în apă. Detergenţii cationici conţin o grupă cuaternară de amoniu la capătul unei catene alcanice lungi; se numesc săpunuri inverse şi sînt dezinfectanţi (coagulează proteinele din bacterii). Detergenţii neionici sînt de obicei polieteri.

$R-O-SO_3^-\ Na^+$

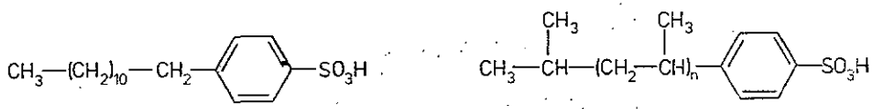
$R-Ar-SO_3^-\ Na^+$

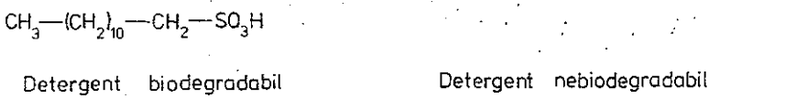
$CH_3(CH_2)_nCH_2SO_3^-\ Na^+$ — Detergenţi anionici

$R-\overset{+}{N}R'_3\ X^-$ — Detergent cationic ($R = C_{12}-C_{18}$, $R' =$ alchil inferior)

$R-O(CH_2CH_2O)_x-CH_2CH_2OH$ — Detergent neionic

Cele mai largi utilizări le au detergenţii anionici, şi anume sulfaţii acizi de alchil $C_{12}-C_{18}$ (obţinuţi din alcooli şi acid sulfuric), acizii alchilsulfonici şi acizii alchil-aril-sulfonici (obţinuţi prin alchilarea unei hidrocarburi aromatice cu alchene sau alcooli, în prezenţă de acid sulfuric, care sulfonează totodată şi inelul aromatic).





Detergent biodegradabil — Detergent nebiodegradabil

Detergenţii neionici sînt de asemenea mult utilizaţi. Ei se obţin prin etoxilarea alcoolilor $C_{12}-C_{18}$ cu etilenoxid.

$$R-OH + n\,CH_2-CH_2 \longrightarrow R-O(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2OH$$
$$\qquad\qquad\quad \diagdown\ \diagup \quad O$$

Detergenţii care conţin în molecula lor catene liniare, neramificate, sînt degradaţi de enzimele produse de unele microorganisme (biodegradabili); compuşii cu catene ramificate nu sînt biodegradabili.

B. Decarboxilarea

a. Decarboxilarea termică

$$R-COOH \longrightarrow R-H + CO_2$$

Condiţii: încălzire

Acizii monocarboxilici saturaţi sînt stabili la încălzire pînă peste 200°. Acidul acetic poate fi decarboxilat la metan prin calcinarea acetatului de sodiu în amestec cu hidroxid de sodiu.

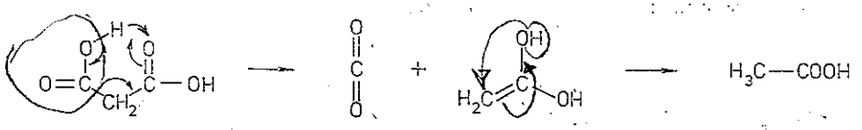
Alţi acizi carboxilici se decarboxilează însă mai uşor. Astfel, acizii nesaturaţi se decarboxilează chiar la fierberea soluţiilor lor apoase alcaline, sau prin încălzirea lor la punctul de topire. Din acid cinamic se poate obţine stiren, din acid acetilendicarboxilic se obţine acid acetilencarboxilic iar acesta se decarboxilează uşor dînd acetilenă.

$$C_6H_5-CH=CH-COOH \longrightarrow C_6H_5-CH=CH_2 + CO_2$$

$$HOOC-C\equiv C-COOH \xrightarrow{-CO_2} HC\equiv C-COOH \xrightarrow{-CO_2} CH\equiv CH$$

Acizii dicarboxilici cu carboxilii în poziţia 1,3 se decarboxilează relativ uşor, prin încălzire între 130—160°, trecînd în acizi monocarboxilici. Reacţia stă la baza sintezei de acizi carboxilici prin metoda alchilării esterului malonic (v. § 26.3.D).

Acidul malonic trece în acid acetic. Este probabil că reacția are loc într-un intermediar ciclic (o stare de tranziție de șase centre), produsul primar al decarboxilării fiind un enol care trece apoi în tautomerul stabil.



În același mod poate fi interpretată decarboxilarea acidului nitroacetic ducînd la nitrometan (v. § 23.1.3.C).

b. Decarboxilarea oxidativă. Reacția Grob

$$R-CH_2-CH_2-COOH + Pb(OAc)_4 \longrightarrow R-CH=CH_2 + CO_2 + AcOH + Pb(OAc)_2$$

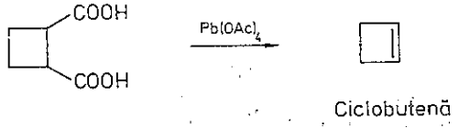
$$\begin{matrix} R-CH-COOH \\ | \\ R-CH-COOH \end{matrix} + Pb(OAc)_4 \longrightarrow \begin{matrix} R-CH \\ \| \\ R-CH \end{matrix} + 2\,CO_2 + 2\,AcOH + Pb(OAc)_2$$

Ac = CH_3CO

Acizii monocarboxilici, încălziți cu tetraacetat de plumb în benzen, degajă bioxid de carbon și trec în olefina cu un atom de carbon mai puțin (C. A. Grob, 1958).

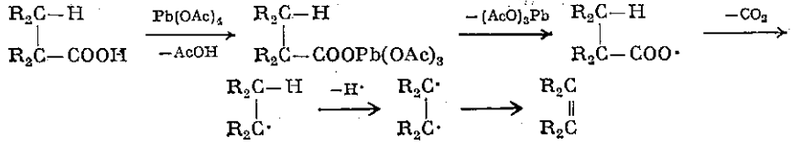
$$C_6H_5-CH_2CH_2CH_2COOH \longrightarrow C_6H_5-CH_2-CH=CH_2$$

Acizii dicarboxilici cu carboxilii vicinali, la încălzire cu tetraacetat de plumb și piridină, în benzen, pierd grupele carboxil trecînd în olefină. Reacția are mare valoare preparativă.

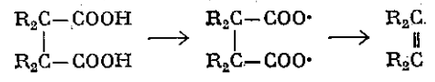


Ciclobutenă

Mecanism de reacție. Reacția Grob decurge prin următoarea succesiune de reacții, care implică apariția de radicali liberi:



În mod asemănător decurge și reacția acizilor dicarboxilici.



26.6.2. REACȚII SPECIFICE ACIZILOR α,β-NESATURAȚI

A. Reducerea cu metale și donori de protoni

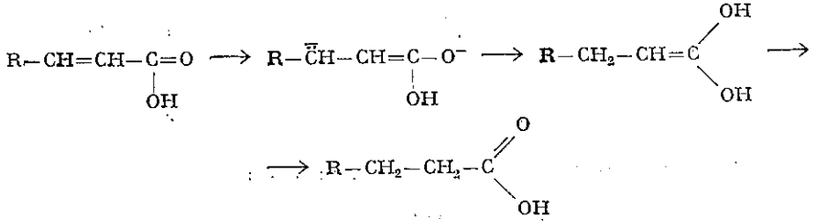
$$R-CH=CH-COOH \longrightarrow R-CH_2-CH_2-COOH$$

Condiții: amalgam de sodiu

Ca și compușii carbonilici α, β-nesaturați, acizii carboxilici α, β-nesaturați pot fi reduși la legătura dublă de metale și donori de protoni. Deoarece grupa COOH nu se reduce, se obțin pe această cale acizi saturați.

$$\underset{\text{Acid cinamic}}{C_6H_5-CH=CH-COOH} \longrightarrow \underset{\text{Acid hidrocinamic}}{C_6H_5-CH_2-CH_2-COOH}$$

Reducerea acizilor α, β-nesaturați la legătura dublă C=C cu metale și donori de protoni este o adiție 1,4 (conjugată) de electroni la sistemul conjugat format din legătura dublă și grupa carbonil. Se formează un dianion care prin acceptarea de protoni trece în enolul acidului carboxilic care se transformă în acidul carboxilic saturat.



B. Adiția de reactanți electrofili H—X

$$R-CH=CH-COOH + HX \longrightarrow \begin{matrix} R-CH-CH_2-COOH \\ | \\ X \end{matrix}$$

Adiția de hidracizi duce la acizi β-halogenați. Ca și în cazul aldehidelor și cetonelor α, β-nesaturate, are loc o adiție la un sistem conjugat (v. § 25.2.6).

Acizii nesaturați cu legături duble neconjugate se comportă în reacțiile de adiție ca orice alchenă substituită.

C. Adiția de reactanți nucleofili H—Y

$$R-CH=CH-COOR + HY \longrightarrow \begin{matrix} R-CH-CH_2-COOR \\ | \\ Y \end{matrix}$$

Reactanții nucleofili, de ex. HCN, RMgX, $NaCH(COOR)_2$, se adiționează la legătura dublă. Compușii organo-magnezieni pot reacționa fie la ester, dînd alcooli terțiari, fie la legătura dublă. Dirijarea reacției într-o poziție sau alta este determinată de efecte sterice, ca și în cazul compușilor carbonilici α, β-nesaturați (v. § 25.2.6.A).

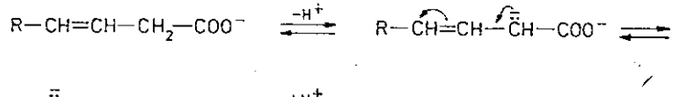
D. Deplasări de legături duble

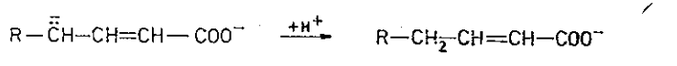
a. În cataliză bazică, prin carbanioni

$$R-CH=CH-CH_2-COO^- \longrightarrow R-CH_2-CH=CH-COO^-$$

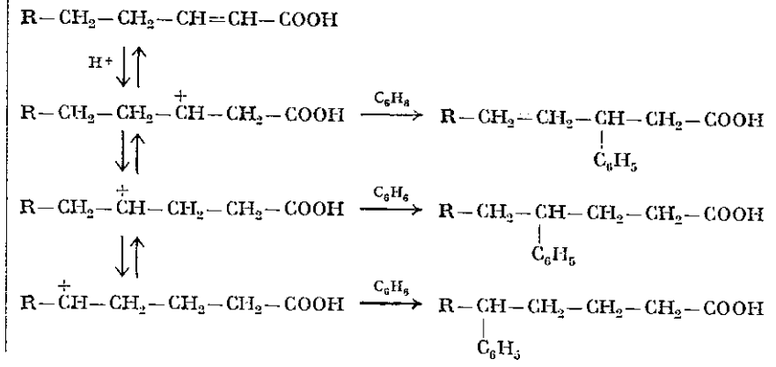
Acizii nesaturați având legătura dublă în poziții mai îndepărtate de grupa carboxil se izomerizează, la încălzire cu baze (KOH) trecînd în sărurile acizilor carboxilici α, β-nesaturați.

Migrarea legăturii duble are loc în anionul format prin cedarea unui proton din poziția α către bază, datorită respingerii electrostatice a celor două sarcini.





b. În cataliză acidă, prin carbocationi



Acizii α, β-nesaturați dau la tratare cu clorură de aluminiu și benzen un amestec de acizi carboxilici fenilați în care grupa fenil se află în toate pozițiile din catenă cu excepția poziției α, din vecinătatea grupei carboxil, și grupei metil de la capătul catenei (C. D. Nenițescu, I. Gavăt, 1935; A. Glatz, 1966). Din acid hexenoic se formează un amestec de acizi 3, 4 și 5-fenil-capronici.

Reacția are loc prin protonarea legăturii duble și formarea unui carbocation în care migrează ioni de hidrură; carbocationii formați la echilibru sînt captați de benzen.

26.6.3. REACȚII SPECIFICE ALE ACIZILOR DICARBOXILICI

Acizii dicarboxilici dau reacțiile generale ale grupei carboxil, descrise în § 26.6.1.

Caracteristic pentru acizii dicarboxilici este însă comportarea la încălzire; această comportare este diferită, în funcție de pozițiile reciproce ale grupelor carboxil.

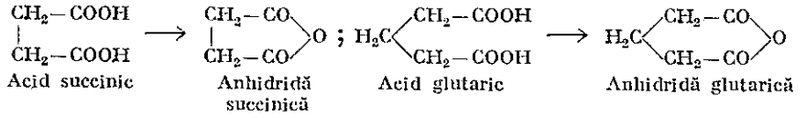
Acidul oxalic, cu carboxilii în pozițiile 1,2, la încălzire (200°), suferă decarboxilare, ducînd la acid formic.

$$HOOC-COOH \longrightarrow CO_2 + HCOOH$$

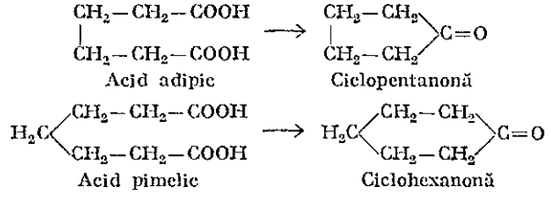
Acizii cu carboxilii în pozițiile 1, 3, acidul malonic și derivații săi substituiți, se decarboxilează deosebit de ușor, la temperaturi mai joase (100—140°). Reacția este mult utilizată în sinteze cu ester malonic (v. § 5.3.3.A și 26.3.D).

$$R-CH(COOH)_2 \longrightarrow R-CH_2COOH + CO_2$$

Acizii cu carboxilii în pozițiile 1,4 și 1,5, la încălzire elimină apă și se transformă în anhidride ciclice. Acestea se obțin preparativ prin încălzirea acizilor respectivi cu anhidridă acetică.



Acizii cu carboxilii în pozițiile 1,6 și 1,7, la încălzire (în prezență de anhidridă acetică) elimină bioxid de carbon și apă dînd cetone ciclice (v. § 5.3.3.D și 24.3.G).



În aceleași condiții, acizii cu carboxilii în poziții mai îndepărtate de 1,7, formează cetone, dar randamentul scade considerabil.

26.6.4. REACȚIILE RADICALULUI HIDROCARBONAT

Radicalul hidrocarbonat saturat din acizi dă reacții de substituție. Acidul acetic tratat cu clor în prezență de promotori se halogenează dînd, în funcție de cantitatea de clor introdusă, acid monocloracetic, di- sau tricloracetic.

$$CH_3-COOH \longrightarrow ClCH_2-COOH \longrightarrow Cl_2CH-COOH \longrightarrow Cl_3C-COOH$$

Reacția are aplicații industriale, la fabricarea acestor acizi.

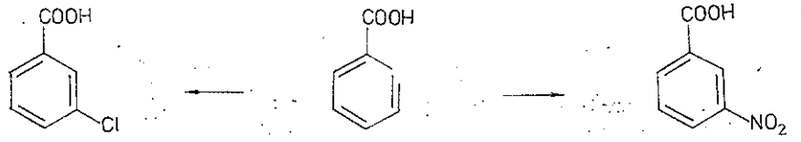
Acizii superiori se halogenează în catenă dînd un amestec de acizi halogenați.

$$\underset{\text{Acid propionic}}{CH_3-CH_2-COOH} \longrightarrow \underset{\text{Acid 3-clorpropionic}}{ClCH_2-CH_2-COOH} + \underset{\text{Acid 2-clorpropionic}}{CH_3-CHCl-COOH}$$

Halogenarea selectivă în poziția α, a acestor acizi, se realizează prin transformarea lor în cloruri acide și halogenarea acestora (v. § 27.2.6.E).

$$R-CH_2-COOH \longrightarrow R-CH_2-COCl \longrightarrow R-CHCl-COCl \longrightarrow R-CHCl-COOH$$

Acizii aromatici se substituie în nucleu, în poziția *meta*; substituția decurge mai greu, grupa carboxil dezactivînd inelul aromatic.



Întrebări

● 26.1. Scrieți formulele și dați denumirile acizilor carboxilici saturați C_1-C_{18}. Care sînt acizii care intră în compoziția grăsimilor?

● 26.2. Scrieți acizii dicarboxilici C_2-C_{10} și dați denumirile lor comune.

● 26.3. Cum se numesc următorii acizi:

a. $CH_2=CH-COOH$, b. $CH_3-CH=CH-COOH$, c. $C_6H_5-CH=CH-COOH$,
d. $CH_2=C(CH_3)-COOH$ e. $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$,
f. $CH_3(CH_2)_4CH=CH-CH_2-CH=CH(CH_2)_7COOH$,
g. $CH_3CH_2CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH(CH_2)_7COOH$.

● 26.4. Scrieți structura electronică a grupei carboxil.

a. Explicați aciditatea acestei grupe în comparație cu a grupei hidroxil din alcooli și din fenoli.

b. Scrieți structura ionului carboxilat. Ce rol are conjugarea din această grupare asupra acidității grupei carboxil? Dacă nu ar exista conjugarea izovalentă, anionul carboxilat ar fi mai bazic sau nu? Justificați răspunsul.

c. Arătați care ar fi coordonatele unei reacții în care rezultă un anion neconjugat și ale unei reacții în care anionul este conjugat.

● 26.5. Explicați de ce pK_1 al acizilor dicarboxilici este mai mare decît pK_a al acizilor monocarboxilici.

● 26.6. Arătați de ce acidul γ-clorbutiric este de două ori mai tare decît acidul butiric iar acidul β-clorbutiric este de șase ori mai tare.

● 26.7. Aranjați în ordinea crescîndă a acidității următorii acizi:
a. $ClCH_2COOH$, b. CH_3COOH, c. $Cl_2CHCOOH$, d. FCH_2COOH, e. F_3CCOOH, f. $CH_3CH_2CH_2COOH$, g. $CH_3CH_2CHClCOOH$, h. $ClCH_2CH_2CH_2COOH$, i. C_6H_5COOH, j. $C_6H_5CH_2COOH$, k. $BrCH_2COOH$, l. ICH_2COOH, m. Cl_3CCOOH.

● 26.8. Arătați cum influențează natura substituentului din poziția *para* a inelului benzenic aciditatea grupei carboxil din acizii benzoici substituiți cu următoarele grupări:
a. CH_3, b. Cl, c. NO_2, d. CF_3, e. OCH_3, f. $(CH_3)_2N$.

Arătați ce efect au acești substituenți dacă se află în poziția *meta*.

● 26.9. Arătați metodele generale de sinteză ale acizilor carboxilici pornind de la următoarele materii prime corespunzătoare:
a. hidrocarburi, b. compuși halogenați (mai multe variante), c. alcooli, d. compuși carbonilici.

● 26.10. Propuneți metode pentru sinteza următorilor acizi:
a. butiric, b. trimetilacetic, c. izobutiric, d. fenilacetic, e. malonic, f. cianacetic, g. ciclo-

hexancarboxilic, h. ciclohexan-1,2-dicarboxilic, i. ciclopentancarboxilic, j. succinic, k. glutaric, l. etantetracarboxilic, m. ciclopropancarboxilic, n. ciclobutan-1,2-dicarboxilic, o. ciclopropan-1,2-dicarboxilic (*cis* și *trans*).

● 26.11. Arătați condițiile în care se pot obține acid benzoic din următorii compuși:
a. toluen, b. brombenzen, c. anilină, d. acetofenonă, e. stiren, f. alcool benzilic, g. benzaldehidă, h. benzoat de metil.

● 26.12. Arătați metodele prin care se poate obține din alcool etilic și reactivii necesari următorii acizi: a. acetic, b. propionic, c. butiric.

Descrieți etapele sintezelor și discutați mecanismul fiecărei faze.

● 26.13. Dacă tratați clorura de sec-butil optic activă cu KCN și hidrolizați nitrilul obținut la acidul cărboxilic se formează acid optic activ sau racemic? Dacă se pornește de la clorură cu configurația *R* ce configurație are acidul obținut?

● 26.14. Preparați acid 4-metilciclohexancarboxilic pornind de la toluen. Arătați izomerii posibili și conformațiile preferate ale acestui acid.

● 26.15. Utilizați sinteza cu ester malonic pentru a prepara următorii acizi:
a. crotonic, b. hidrocinamic, c. izovalerianic, d. 2-metil-3-fenilpropionic, e. succinic, f. ciclobutilacetic, g. ciclopentilidenacetic.

● 26.16. Preparați acid antranilic pornind de la anhidrida ftalică.

● 26.17. Cum preparați acid *para*-nitrobenzoic? dar acid *meta*-nitrobenzoic?

● 26.18. Arătați reacțiile acidului propionic cu următorii reactivi:
a. NaOH, b. NH_3 la rece și la 200°, c. $C_6H_5NH_2$ la 20° și la 200°, d. $SOCl_2$, e. PCl_5, f. $CH_3OH + H^+$, g. $LiAlH_4$.

● 26.19. Arătați produșii rezultați la încălzirea peste 200° a următorilor compuși:
a. acetat de sodiu, b. benzoat de calciu, c. acid formic, d. formiat de sodiu, e. acid oxalic, f. acid malonic, g. acid succinic, h. acid glutaric, i. acid adipic (sare de calciu), j. acid maleic, k. acid ftalic, l. acid *cis*- și *trans*-1,2-ciclohexandicarboxilic.

● 26.20. La tratarea acidului acrilic cu acid bromhidric se obține acid brompropionic. Scrieți structura acestui acid și explicați orientarea adiției.

● 26.21. La tratarea acidului 2-hexenoic cu clorură de aluminiu în benzen se obține un amestec de acizi. Scrieți produșii de reacție. Arătați mecanismul reacției. Compoziția amestecului este aceeași după un timp scurt de reacție cu cea rezultată de la timp mai îndelungat? Ce cantitate de $AlCl_3$ este necesară în această reacție?

Dacă se efectuează reacția în prezența unui amestec de benzen și toluen la ce vă așteptați? Explicați.

● 26.22. Cum se obțin industrial următorii acizi:
a. maleic, b. ftalic, c. tereftalic, d. adipic, e. metacrilic.

● 26.23. La reducerea grupei carboxil cu $LiAlH_4$ se obține un alcool primar. Scrieți mecanismul acestei reduceri. Care este grupa deplasabilă? Acizii se reduc mai ușor sau mai greu decît esterii? Explicați.

● 26.24. Arătați ce produși se formează la reducerea cu amalgam de sodiu a următorilor acizi dicarboxilici:
a. acid butadien-1,4-dicarboxilic (acid muconic), b. acid tereftalic, c. acid cinamic, d. acid ftalic.

Scrieți mecanismul reacției de reducere.

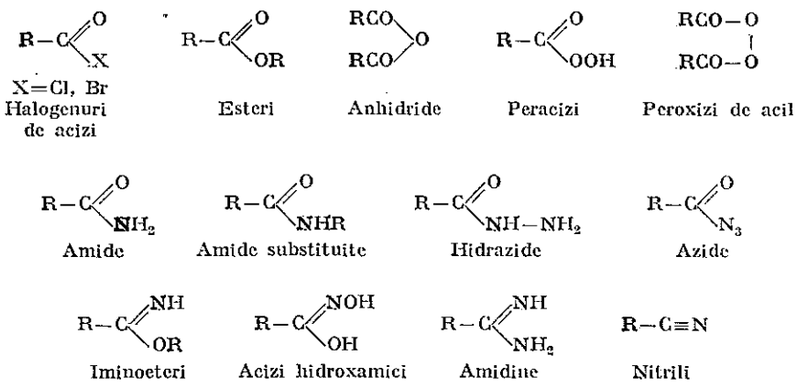
● 26.25. Propuneți o cale pentru sinteza acidului oleic pornind de la 1-decină, 1-clor-7-iodheptan și reactivii anorganici necesari. Ultima fază a reacției fiind o hidrogenare a triplei legături, obțineți stereoizomerul natural? Cum se numește celălalt stereoizomer?

● 26.26. Un compus cu formula $C_4H_8O_3$ prezintă în spectrul IR o absorbție lată în zona 3 000–3 500 cm^{-1}. În spectrul RMN se observă următoarele semnale (δ, ppm): 1,27 (triplet, 2H), 3,66 (cuartet, 2H), 4,13 (singlet, 2H), 10,95 (singlet, 1H); semnalul de la 10,95 dispare la adăugare de apă deuterată. Propuneți o formulă pentru acest compus.

● 26.27. Arătați care este structura acidului cu formula $C_3H_2O_2$ care prezintă în spectrul IR absorbții la 2 140, 1 684 și 3 500–3 570 cm^{-1}. În spectrul RMN are, în afară de protonul grupei carboxil (dezecranat), un singur semnal.

27. DERIVAȚI FUNCȚIONALI AI ACIZILOR CARBOXILICI

Principalii derivați funcționali ai acizilor carboxilici sînt:



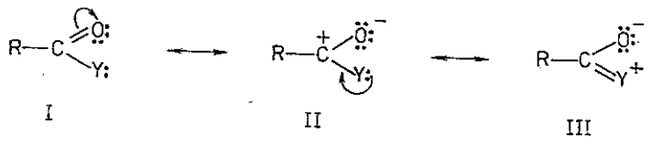
Majoritatea derivaților funcționali ai acizilor carboxilici pot fi derivați formal prin înlocuirea grupei hidroxil sau a oxigenului carbonilic (în unii a ambelor grupe) cu grupe nucleofile.

Derivații funcționali ai acizilor carboxilici au proprietatea generală, comună, de a regenera la hidroliză, grupa carboxil.

$$R-COY + H_2O \longrightarrow RCOOH + HY$$

27.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE GENERALE

În grupările funcționale ale derivaților acizilor carboxilici are loc, întocmai ca și în grupa carboxil, o conjugare internă între electronii neparticipanți ai grupei nucleofile Y: și electronii grupei C=O.



Conjugarea internă este cu atît mai avansată cu cît atomul Y: este mai puțin electronegativ și deci își reține mai slab electronii săi neparticipanți. Electronegativitatea scăzînd în ordinea: halogen $>O>N$, este de așteptat ca și gradul de conjugare internă să se intensifice în ordinea: halogenuri de acizi < esteri < anhidride ≪ amide, hidrazide, azide.

Vor fi menționate deocamdată numai două proprietăți (o proprietate fizică (spectrală) și una chimică) în care se manifestă conjugarea internă din grupa funcțională din cloruri acide, esteri și amide, considerate ca fiind reprezentanții cei mai caracteristici.

În spectrele infraroșii frecvența de vibrație ν_{CO} este dependentă de constanta de forță a legăturii (v. § 3.3.A), deci de gradul de dublă legătură în grupa C=O. Cu cît conjugarea este mai avansată, participarea structurilor limită polare este și ea mai mare și, în consecință, caracterul de legătură dublă scade. Fenomenul se manifestă prin micșorarea frecvenței de vibrație ν_{CO}.

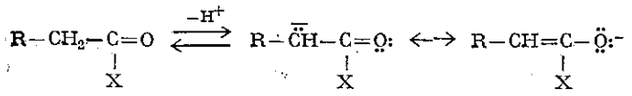
	R—COCl	R—COOR′	R—CONH$_2$
ν_{CO}	1 770–1 870	1 735–1 740	1 650–1 715 cm^{-1}

Cu cît Y este mai electronegativ structura carbonilică este mai pronunțată; conjugarea se limitează la structurile I și II. Într-adevăr, clorurile acide au frecvențele ν_{CO} cele mai înalte. În esteri oxigenul grupei OR este mai puțin electronegativ, electonii acestui atom de oxigen participă la conjugarea internă și cu structuri limită III; caracterul de dublă legătură se micșorează și frecvența vibrației ν_{CO} scade. La amide, atomul de azot reține și mai slab electronii și structura III are pondere și mai mare.

O proprietate chimică generală, comună derivaților funcționali ai acizilor carboxilici, este reacția de hidroliză la acizi. Ea are loc cu atît mai ușor (viteză mai mare) cu cît atomul de carbon al grupei C=O are polaritate pozitivă mai mare. După cum s-a arătat, conjugarea internă micșorează polaritatea pozitivă a carbonului, deci și reacția acestuia cu apa (nucleofil slab). În consecință, clorurile acide (cu structuri limită I și II) reacționează mai ușor cu apa decît esterii (cu structuri limită III semnificative), iar aceștia din urmă mai ușor decît amidele (cu conjugarea internă cea mai avansată). Despre mecanismul reacțiilor de hidroliză v. capitolele următoare.

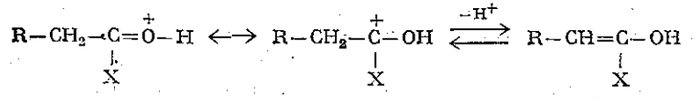
Aciditatea atomilor de hidrogen din poziția α. Atomii de hidrogen din poziția α față de grupa funcțională sînt acidifiați datorită capacității grupei C=O de a prelua electronii de la carbonul vecin, formînd un anion

enolat stabilizat prin conjugare:



Anion enolat, conjugat

Enolizarea are loc în cataliză acidă în urma protonării grupei carbonil din grupa funcţională:



Enol

Tabela 27.1

Constante de aciditate ale protonilor α pentru primii termeni ai seriilor de derivaţi funcţionali

Derivat funcţional	pK_a	Compus carbonilic	pK_a
$CH_3-CO-Cl$	16	$CH_3-CH=O$	17
CH_3-COOR	25	$CH_3-CO-CH_3$	20
CH_3-CN	25	CH_3-CH_3	50
$CH_3-CO-N(CH_3)_2$	30		

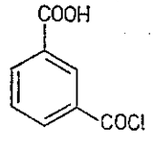
27.2. HALOGENURI ACIDE (HALOGENURI DE ACIL)

27.2.1. NOMENCLATURĂ.

Halogenurile acide se denumesc ca halogenuri de acil.

$CH_3-CO-Cl$	$C_6H_5-CO-Cl$	$C_6H_5CH_2-CO-Cl$
Clorură de acetil	Clorură de benzoil	Clorură de fenilacetil

După o altă nomenclatură, utilizată în special în cazul moleculelor mai complicate, gruparea —CO—X se consideră ca substituent, ea fiind desemnată prin prefixul clorformil sau bromformil.



Acid 3-clorformilbenzoic

27.2.2. STRUCTURĂ

Distanţele interatomice din clorura de acetil, primul termen stabil al seriei, sînt redate în fig. 27.1.

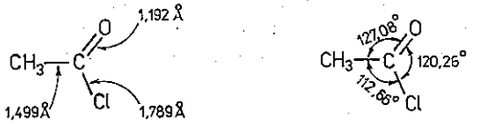
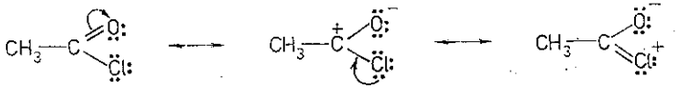


Fig. 27.1. — Structura clorurii de acetil.

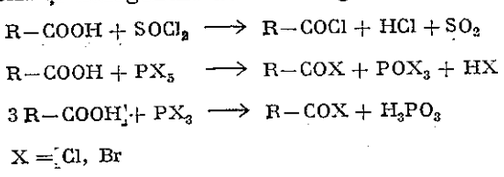
Lungimea legăturii C—Cl, de acelaşi ordin de mărime cu legătura CH_3-Cl (1,784 Å), sugerează că structura dipolară (III) rezultată prin conjugarea electronilor neparticipanţi de la clor cu electronii π de la oxigen, nu are o contribuţie semnificativă la starea reală a moleculei.



În clorura de acetil legătura C=O este puţin mai scurtă decît în ceilalţi derivaţi funcţionali.

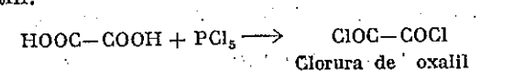
27.2.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din acizi şi halogenuri acide anorganice



Clorurile acizilor carboxilici se obţin din acizi prin tratare cu clorură de tionil ($SOCl_2$) sau cu halogenuri de fosfor (PX_3 sau PX_5), la temperatura camerei sau la slabă încălzire.

Utilizarea clorurii de tionil prezintă marele avantaj că duce la formarea clorurii acide în stare practic pură, produşii secundari ai reacţiei şi excesul de reactant fiind volatili. La utilizarea tricloururii de fosfor (PCl_3), produsul secundar, acidul fosforos, H_3PO_3, nevolatil, poate fi uşor separat de clorura acidă, volatilă. În cazul pentaclorurii de fosfor se formează, ca produs secundar, oxiclorura de fosfor, volatilă, cu p.f. 105°, ceea ce face ca metoda să fie limitată de posibilitatea de separare a clorurii acide de oxiclorură. Această variantă este utilizată la sinteza clorurii de benzoil, a clorurii de oxalil.



Clorura de oxalil

B. Din acizi carboxilici și cloruri acide organice

$$R-COOH + C_6H_5-COCl \longrightarrow R-COCl + C_6H_5-COOH$$

$$R-COOH + COCl_2 \longrightarrow R-COCl + CO_2 + HCl$$

Halogenurile acide volatile se pot obține și prin tratarea acizilor cu cloruri acide mai greu volatile (clorura de benzoil). De ex. fluorura de formil (p.f. −26°) se obține din fluorură de benzoil și acid formic.

$$HCOOH + C_6H_5-COF \longrightarrow HCOF + C_6H_5-COOH$$

O altă halogenură organică, utilizată din ce în ce mai mult pentru obținerea de cloruri acide, este fosgenul, diclorura acidului carbonic (v. § 28.1.A). Reacția cu fosgenul decurge ușor și, produșii secundari fiind volatili, se obțin cloruri acide pure.

$$R-COOH + COCl_2 \longrightarrow R-CO-O-CO-Cl \longrightarrow R-CO-Cl$$

C. Sinteze de fluoruri și ioduri de acil

$$R-COCl + HX \longrightarrow R-COX + HCl$$

X = F, I

Fluorurile și iodurile de acil se obțin din cloruri acide prin tratare cu acid fluorhidric, respectiv cu acid iodhidric.

Fluorura de acetil se obține din anhidridă acetică și acid fluorhidric.

$$(CH_3CO)_2O + HF \longrightarrow CH_3COF + CH_3COOH$$

27.2.4. SINTEZE INDUSTRIALE ALE UNOR TERMENI REPREZENTATIVI

Clorura acidului formic, clorura de formil, HCOCl, este instabilă; la prepararea ei din acid formic, prin metodele expuse înainte, se obține un amestec de CO și HCl. În practică, în locul clorurii de formil, de ex. în reacții Friedel-Crafts, se utilizează un amestec de CO cu HCl uscat.

Clorura de acetil se obține industrial din acid acetic sau anhidridă acetică și fosgen, la temperatură ridicată.

$$CH_3-COOH + COCl_2 \longrightarrow CH_3-COCl + CO_2 + HCl$$

$$(CH_3CO)_2O + COCl_2 \longrightarrow 2\ CH_3-COCl + CO_2$$

Se utilizează mult și metoda constînd din adiția acidului clorhidric la cetenă (v. § 25.1.6).

$$CH_2=C=O + HCl \longrightarrow CH_3-COCl$$

Clorura de benzoil se fabrică din feniltriclormetan prin hidroliză parțială, în prezență de cantitatea calculată de apă.

$$C_6H_5-CCl_3 + H_2O \longrightarrow C_6H_5-COCl$$

Numeroase cloruri acide, intermediari în sinteze industriale de medicamente, antidăunători, coloranți etc., se fabrică din acizi și halogenuri acide anorganice ($SOCl_2$, SO_2Cl_2, PX_3 etc.) sau fosgen.

27.2.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Halogenurile acizilor inferiori sînt lichide distilabile, cu puncte de fierbere mai scăzute decît ale acizilor din care provin (tabela 27.2); termenii superiori sînt substanțe solide. Halogenurile inferioare sînt lacrimogene, au miros înțepător și fumegă la aer.

Tabela 27.2

Constante fizice ale unor cloruri acide

Clorură de acil	formulă	p.f., °C	p.t., °C
Clorură de acetil	CH_3COCl	51	
„ propionil	CH_3CH_2COCl	80	
„ benzoil	C_6H_5COCl	197	
„ oxalil	$(COCl)_2$	64	
„ ftaloil	o-$C_6H_4(COCl)_2$	—	+12
„ acroil	$CH_2=CHCOCl$	73	

Clorurile acide se dizolvă în dizolvanți organici inerți, nepolari (benzen, hidrocarburi, cloroform etc.).

În spectrul infraroșu, absorbția grupei carbonil din halogenurile acide are loc la frecvențe de vibrații mari (1 780—1 800 cm^{-1}). Clorura de acetil are ν_{CO} 1 806 cm^{-1}. În halogenurile acizilor aromatici sau ai acizilor α, β-nesaturați, frecvența ν_{CO} scade din cauza conjugării ce există între grupa C=O și electronii π ai inelului aromatic sau ai legăturii duble. Clorura de benzoil prezintă absorbții la 1 772 cm^{-1} și la 1 735 cm^{-1} (bandă slabă).

În spectrele RMN, protonii din poziția α față de grupa COCl apar dezecranați. Semnalul grupei metil din clorura de acetil apare la δ 2,67 ppm (față de 2,0—2,1 ppm în acidul acetic și în esteri sau alți derivați funcționali).

27.2.6. REACȚII ALE HALOGENURILOR ACIDE

A. Reacții de substituție cu nucleofili

$$R-C(=O)-X + Y: \longrightarrow R-C(=O)-Y + X^-$$

X = Cl, Br; R = alchil, aril

Atomul de halogen din halogenurile acide poate fi dislocuit, sub formă de anion X^-, de către reactanţi nucleofili (anioni sau molecule neutre avînd electroni neparticipanţi; v. § 7.6.1).

Substituţia halogenului din halogenurile acide cu reactanţi nucleofili oxigenaţi sau cu azot este una din metodele sintetice importante pentru obţinerea de alţi dervaţi funcţionali ai acizilor carboxilici. Reacţiile vor fi discutate în § 27.3—27.5.).

Clorură acidă	Reactant	Derivat funcţional	
R—CO—Cl	R′—OH	R—COOR′	Ester
R—CO—Cl	R′—COONa	R—CO—O—CO—R′	Anhidridă
R—CO—Cl	NH_3	R—CO—NH_2	Amidă
R—CO—Cl	H_2N—R′	R—CO—NH—R′	Amidă substituită
R—CO—Cl	H_2N—NH_2	R—CO—NH—NH_2	Hidrazidă
R—CO—Cl	NaN_3	R—CO—N_3	Azidă

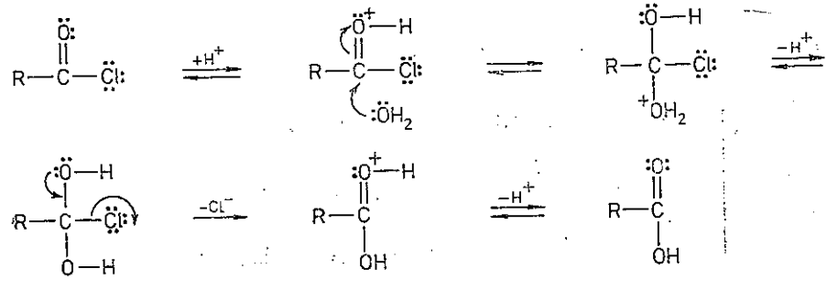
Din cloruri acide şi apă oxigenată, în prezenţă de baze, se obţin peracizi şi peroxizi de acil (v. § 20.3).

a. Reacţia de hidroliză

$$R{-}CO{-}Cl + H_2O \longrightarrow R{-}COOH + HCl$$

Clorurile acide (şi în general toate halogenurile acide) dau la hidroliză acizi. Reacţia decurge repede la clorura de acetil şi mai lent la clorura de benzoil, din cauza solubilităţii mai reduse a acesteia din urmă. În acest din urmă caz, reacţia poate fi accelerată prin adăugarea unui dizolvant, de ex. dioxan sau tetrahidrofuran, care are rolul de a solubiliza clorura acidă în apă, creînd un mediu omogen.

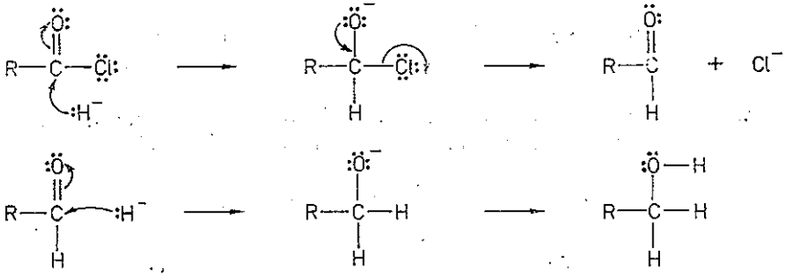
Mecanismul hidrolizei halogenurilor acide. Reacţia constă într-o adiţie a moleculei de apă la grupa C=O urmată de eliminarea clorului din intermediarul adiţiei, sub formă de anion Cl^-; această reacţie este ireversibilă, grupa OH, după cum se ştie, nefiind o grupă deplasabilă (v. § 7.3.1.A). Reacţia este catalizată de urme de acid care, prin protonarea grupei C=O, măresc polaritatea pozitivă a carbonului (micşorată faţă de un carbonil din aldehide şi cetone datorită efectului atrăgător de electroni al halogenului).



b. Reducerea cu hidruri complexe

$$R{-}CO{-}Cl \longrightarrow R{-}CH_2OH$$

Reducerea cu hidrură de litiu şi aluminiu ($LiAlH_4$) conduce la alcooli, foarte probabil prin intermediul unei aldehide.



Reducerea catalitică duce, de asemenea, la alcooli primari. Reducerea poate fi oprită la stadiul de aldehidă dacă se utilizează catalizatori cu acţiune atenuată (Pd „otrăvit" cu o soluţie de sulf în chinolină; v. metoda Rosemund, § 24.3.E.d).

$$R{-}COCl + H_2 \longrightarrow R{-}CHO + HCl$$

c. Reacţia cu compuşi organo-metalici

$$R{-}CO{-}Cl + R'_2Cd \text{ sau } R'_2CuI \longrightarrow R{-}CO{-}R' \quad \text{Cetone}$$

$$R{-}CO{-}Cl + R'MgX \longrightarrow R{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}R'_2 \quad \begin{matrix}\text{Alcooli}\\ \text{terţiari}\end{matrix}$$

Reacţia clorurilor acide (şi a esterilor) cu compuşi organo-magnezieni conduce la alcooli terţiari. Intermediar se formează o cetonă care reacţionează mai departe cu excesul de compus organo-magnezian (v. § 18.3.1.G şi 24.6.1.D).

$$R{-}COCl + R'MgX \longrightarrow R{-}CO{-}R' \xrightarrow{R'MgX} R{-}C(OH)R'_2$$

Cetona poate fi obţinută preparativ dacă se utilizează compuşi organo-metalici mai puţin reactivi, care nu reacţionează în continuare cu cetona. Astfel de compuşi sînt dialchilcupraţii (v. § 5.3.2.B) şi compuşii organici ai cadmiului, obţinuţi din compuşi organo-magnezieni şi clorură de cadmiu.

$$2\,RMgX + CdCl_2 \longrightarrow R_2Cd + 2\,MgClX$$

B. Reacţii cu cianuri de metale grele. Acizi α-cetonici

$$R{-}CO{-}Cl + AgCN \longrightarrow \underset{\text{Nitril α-cetonic}}{R{-}CO{-}CN} \longrightarrow \underset{\text{Acid α-cetonic}}{R{-}CO{-}COOH}$$

Clorurile acide reacționează cu cianura de argint sau cu cianura de cupru dînd nitrili ai acizilor α-cetonici. Reacția reprezintă o metodă generală pentru sinteze de acizi α-cetonici, prin hidroliza nitrililor respectivi.

$$CH_3-COCl + AgCN \longrightarrow CH_3-COCN \longrightarrow \underset{\text{Acid piruvic}}{CH_3-CO-COOH}$$

$$C_6H_5-COCl + AgCN \longrightarrow C_6H_5-COCN \longrightarrow \underset{\text{Acid fenilglioxilic}}{C_6H_5-CO-COOH}$$

Acidul piruvic și alți acizi α-cetonici apar ca intermediari esențiali în procesele biochimice fundamentale ale organismelor vii (v. § 34.2.5).

C. | Reacții ale ionului de aciliu. Reacții Friedel-Crafts

$$R-CO-Cl + AlCl_3 \longrightarrow R-CO^+\,AlCl_4^- \xrightarrow{Ar-H} \underset{\text{Arilalchilcetonă}}{Ar-CO-R}$$

Sub acțiunea catalitică a $AlCl_3$, clorurile acide formează un complex ionizat conținînd ionul de aciliu și anionul cloroaluminat (v. § 11.3.B). Ionul de aciliu este un reactant electrofil; în prezență de hidrocarburi aromatice se formează cetone (arilalchil respectiv diarilcetone).

$$C_6H_5-COCl + C_6H_6 \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5-CO-C_6H_5 + HCl$$

Reacția de acilare aromatică se încadrează în schema clasică a reacțiilor Friedel-Crafts, discutate la § 24.3.I împreună cu acilarea alifatică, care decurge de asemenea prin ion de aciliu.

D. | Reacții de dehidrohalogenare. Cetene

$$R_2CH-COCl + R_3N \longrightarrow R_2C=C=O + \overset{+}{R_3}NH]\,Cl^-$$

Clorurile acide avînd un atom de hidrogen în poziția α, se dehidroclorurează la tratare cu amine terțiare, dînd cetene. Reacția este generală și constituie o metodă importantă de obținere a cetenelor (v. § 25.3.1).

E. | Reacții de substituție în poziția α. Acizi α-halogenați

$$R-CH_2-COX + Br_2 \longrightarrow R-\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH}}-COX + HBr$$

Halogenurile acizilor carboxilici dau la tratare cu brom halogenuri ale acizilor α-bromurați. În forma ei clasică, reacția constă în tratarea unui acid carboxilic cu brom în prezență de fosfor roșu (reacția Hell-Volhard-Zelinsky). Reacția este specifică pentru acizi cu catene saturate care au cel puțin un atom de hidrogen la atomul de carbon din poziția α.

$$CH_3-COOH + Br_2 + P \longrightarrow BrCH_2-COBr \longrightarrow BrCH_2-COOH$$

În reacție se formează tribromura de fosfor care transformă întîi acidul carboxilic în bromura acidă care enolizează

$$R-CH_2-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OH \longrightarrow R-CH_2-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-Br \underset{}{\overset{+H^+}{\rightleftharpoons}} R-CH_2-\overset{\displaystyle {}^+O-H}{\overset{\|}{C}}-Br \overset{-H^+}{\rightleftharpoons} R-CH=\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{\overset{\displaystyle O-H}{\overset{|}{C}}}}$$

Halogenarea în α are loc prin adiția bromului la enolul bromurii acide (v. halogenarea cetonelor în cataliză acidă, § 24.6.4.D).

$$R-CH=\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{\overset{\displaystyle O-H}{\overset{|}{C}}}}-Br + Br_2 \longrightarrow R-\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH}}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-Br + HBr$$

27.3. ESTERI

Esterii sînt derivați funcționali ai acizilor carboxilici în care grupa OH din carboxil este înlocuită prin gruparea OR. Ei sînt produși de eliminare de apă dintr-o moleculă de acid și un alcool.

$$R-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OH + HO-R' \longrightarrow R-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OR' + H_2O$$

27.3.1. NOMENCLATURĂ

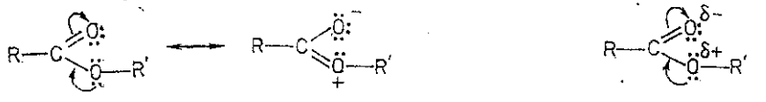
Numele esterilor se formează în mod analog cu numele sărurilor.

$CH_2-COOC_2H_5$	$CH_2(COOC_2H_5)_2$	$CH_2=CH-COOCH_3$
Etil acetat	Dietil malonat	Metil acrilat
Acetat de etil	Malonat de etil	Acrilat de metil

Monoesterii acizilor dicarboxilici se denumesc analog cu sărurile acide, de ex. ftalat acid de etil (monoesterul acidului ftalic). În compuși cu structuri mai complexe, carboxilul esterificat se notează cu prefixul *carboalcoxi* (carbometoxi, $COOCH_3$, carbetoxi, $COOC_2H_5$ etc.) sau *alcoxicarbonil*. De ex. acid 1-carbetoxi-ciclobutan-3-carboxilic sau acid 1-etoxicarbonil-ciclobutan-3-carboxilic.

27.3.2. STRUCTURĂ

Conjugarea internă este reprezentată prin structurile limită.



În formiatul de metil, cel mai simplu reprezentant al clasei esterilor, distanțele interatomice, redate în fig. 27.2, arată inegalitatea legăturilor carbon-oxigen.

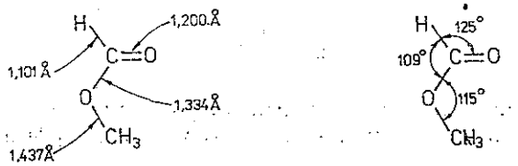


Fig. 27.2. — Structura formiatului de metil.

27.3.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din acizi și alcooli. Esterificarea directă

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + HO-R' \longrightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR' + H_2O$$

Condiții: cataliză acidă; deplasarea echilibrului

Reacția cea mai importantă pentru sinteze de esteri este reacția de esterificare directă. Ea are loc prin încălzirea acidului cu alcool, în prezență de cantități catalitice de acid mineral (H_2SO_4, HCl), reacția decurgînd pînă la stabilirea unui echilibru între reactanți și produși. Ca orice reacție de echilibru, esterificarea se află sub control termodinamic (v. § 4.1).

În reacția dintre un mol de acid acetic și un mol de alcool etilic rezultă acetat de etil și apă.

$$CH_3-COOH + C_2H_5OH \longrightarrow CH_3-COOC_2H_5 + H_2O$$

Constanta de echilibru termodinamic a reacției pentru majoritatea acizilor este:

$$K = \frac{[CH_3COOC_2H_5][H_2O]}{[CH_3COOH][C_2H_5OH]} \cong 4$$

Aceasta înseamnă că în condițiile experimentale de mai sus se formează numai 67% acetat de etil și apă și 33% din acid și alcool rămîne nereacționat.

Pentru deplasarea echilibrului în sensul formării esterului (conform principiului lui Le Chatelier) se ia în exces unul din reactanți (alcoolul sau acidul) sau se îndepărtează din reacție unul din produși (apa sau esterul). În cele mai multe cazuri, dacă alcoolul este alcool metilic sau etilic, se ia în exces acesta. Este însă avantajoasă și îndepărtarea apei prin distilare azeotropă cu benzen sau tetraclorură de carbon.

Același amestec de echilibru se obține, evident, dintr-un mol de acetat de etil și un mol de apă.

În tabela 27.3 sînt redate cîteva compoziții la echilibru la esterificarea acidului acetic cu cantități crescînde de etanol.

Tabela 27.3

Compoziția la echilibru a reacției $CH_3COOH + C_2H_5OH \leftrightarrows CH_3COOC_2H_5 + H_2O$

Raport molar acid/alcool	CH_3COOH	C_2H_5OH	$CH_3COOC_2H_5$	H_2O
1/1	0,33	0,33	0,67	0,67
1/10	0,03	9,03	0,97	0,97
1/100	0,007	99,007	0,993	0,993

Mecanismul reacției de esterificare. La esterificarea unui acid cu un alcool avînd oxigen marcat cu izotopul ^{18}O, esterul format conține oxigenul marcat.

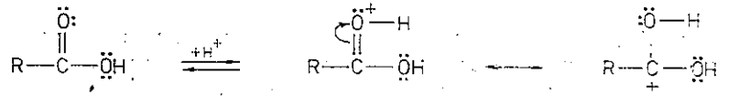
$$R-COOH + CH_3{}^{18}OH \longrightarrow R-CO^{18}OCH_3 + H_2O$$

Aceasta demonstrează că apa formată în reacție provine din molecula de acid și nu din molecula de alcool.

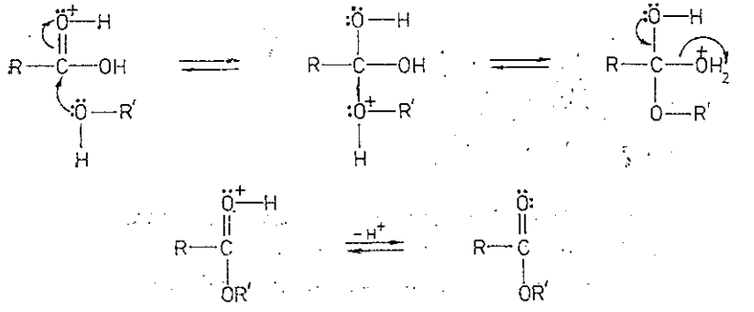
Viteza reacției de esterificare este mică. La esterificarea acidului acetic cu etanol echilibrul ar fi atins, la temperatura camerei, abia după 16 ani. Reacția este foarte mult accelerată în prezența catalizatorilor acizi (evident compoziția la echilibru rămîne aceeași).

Catalizatorul, acid mineral tare, protonează grupa carboxil transformînd acidul carboxilic în acidul său conjugat. Fixarea protonului poate avea loc la oxigenul carbonilic sau la oxigenul grupei OH. Datorită conjugării interne a grupei carboxil, oxigenul carbonilic este mai bazic (cu sarcină parțială negativă) decît cel hidroxilic (cu sarcină parțială pozitivă).

Prin fixarea protonului la grupa C=O rezultă un carboxil protonat stabilizat prin conjugare, în care atomul de carbon al grupei carboxil se pozitivează și devine mai apt pentru fixarea unui nucleofil.

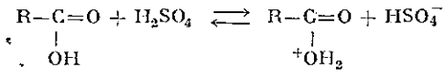


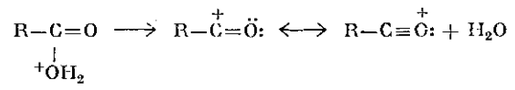
Reacția cu molecula de alcool (nucleofilă) duce la un produs intermediar de adiție tetraedric în care are loc schimb rapid de protoni de la oxigenul grupei OR la un oxigen al grupei OH, transformînd grupa OH într-o grupă deplasabilă (hidroxil protonat) și făcînd astfel posibilă eliminarea grupei OH sub forma moleculei de apă. Evident, fiind vorba de echilibre protolitice, reacțiile sînt reversibile.

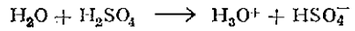


Faza finală a reacției constă în eliminarea protonului catalizatorului din esterul protonat (acidul conjugat al esterului, un acid tare (pK_a −6,5 la acetatul de etil) comparabil cu acidul conjugat al acidului acetic protonat la C=O, cu pK_a −6).

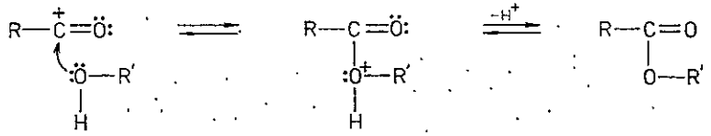
Esterificarea prin ioni de aciliu. În prezență de acid sulfuric concentrat, în exces, se formează un ion de aciloxoniu, prin protonarea oxigenului hidroxilic; acesta disociază într-un ion de aciliu și apă. Deoarece apa formează cu acidul sulfuric prezent un ion de hidroniu și un ion bisulfat, care este un nucleofil slab, ionul de aciliu poate persista în soluție.





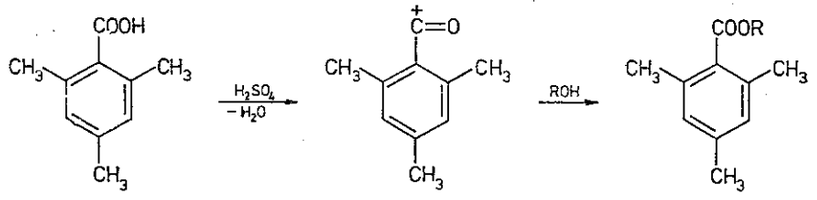


La tratarea acestui amestec cu alcool are loc o reacție rapidă între cationul de aciliu și alcoolul (nucleofil), formîndu-se ester.



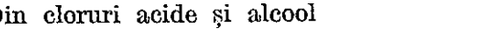
Esterificări prin ioni de aciliu se utilizează la acizi cu substituenți voluminoși în jurul grupei carboxil (centrul de reacție) care împiedică steric formarea intermediarului de adiție nucleofilă la carbonilul protonat din esterificările normale, descrise înainte.

Astfel, esterificarea acidului mezitoic (acidul 2,4,6-trimetilbenzoic) se realizează numai prin dizolvarea acidului în exces de acid sulfuric și apoi diluarea amestecului cu alcool metilic sau etilic.



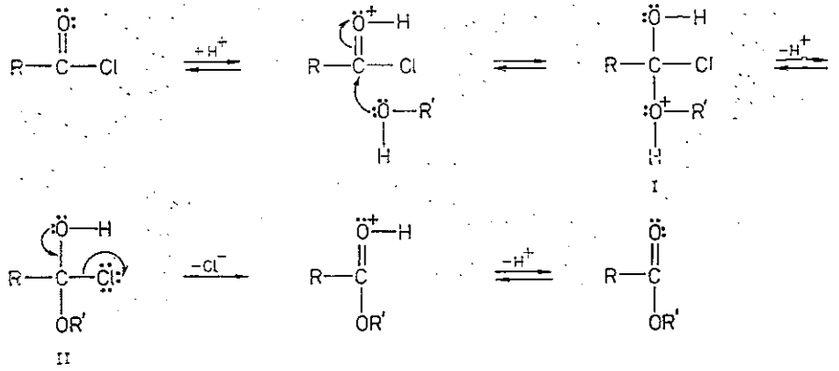
B. Din derivați funcționali ai acizilor și alcool

a. Din cloruri acide și alcool



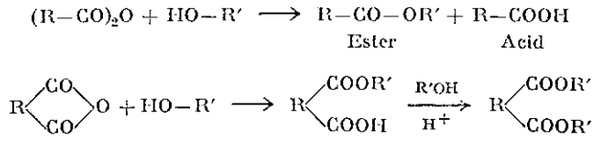
Tratarea clorurilor acide cu alcool conduce la esteri. Reacția are aplicații largi pentru sinteze de esteri din acizi și alcooli mai prețioși decît acizii și alcoolii inferiori; reacția decurge practic cantitativ de la stînga la dreapta. Se obțin esteri pe această cale din alcooli care nu pot fi esterificați direct.

Reacția clorurii acide cu alcoolul are loc după schema generală a substituției nucleofile prin adiție-eliminare a derivaților funcționali ai carboxilului. Reacționează clorura acidă protonată (v. și hidroliza clorurilor acide, § 27.2.6.A).

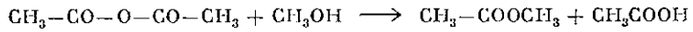


Reacția nu este reversibilă. Ionul de clorură Cl^- este un nucleofil prea slab pentru a se adiționa la esterul protonat rezultat în reacție spre a reface intermediarul tetraedric (II) al reacției.

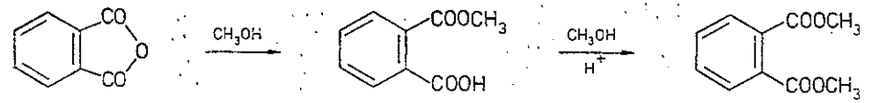
b. Din anhidride și alcooli



Anhidridele acizilor carboxilici dau la tratare cu alcool o moleculă de ester și o moleculă de acid.



Anhidridele acizilor dicarboxilici dau la tratare cu alcool, un monoester (ester acid). În prezență de alcool și un catalizator acid mineral (H_2SO_4) se esterifică și cea de a doua grupă carboxil.



Anhidridele au reactivitate puțin mai redusă decît clorurile acide, din cauza unei conjugări interne mai pronunțate; fără catalizator ele reacționează lent dar incomparabil mai repede decît un acid. De aceea izolarea monoesterilor este posibilă și transformarea în diesteri necesită catalizator acid (v. mecanismul esterificării, cap. anterior).

C. Din săruri de argint ale acizilor și halogenuri de alchil

$$R{-}COOAg + R{-}CH_2{-}X \longrightarrow R{-}COO{-}CH_2{-}R + AgX$$

Condiții: halogenuri de alchil primar

Sărurile de argint ale acizilor carboxilici dau esteri la tratare cu halogenuri primare. Metoda este utilizată la preparare de esteri ai alcoolilor instabili în prezență de acizi minerali.

$$R{-}COOAg + BrCH_2C_6H_5 \longrightarrow R{-}COOCH_2C_6H_5$$

D. Esteri metilici din acizi și diazometan (v. § 23.5.A).

$$R{-}COOH + CH_2N_2 \longrightarrow R{-}COOCH_3 + N_2$$

E. Adiția acizilor carboxilici la alchene și acetilene

$$R{-}COOH + CH_2{=}CH_2 \longrightarrow R{-}COO{-}CH_2{-}CH_3$$
$$R{-}COOH + CH_2{=}C(CH_3)_2 \longrightarrow R{-}COO{-}C(CH_3)_3$$
$$R{-}COOH + HC{\equiv}CH \longrightarrow R{-}COO{-}CH{=}CH_2$$

Condiții: cataliză acidă

Adiția acizilor carboxilici la alchene și la acetilene are loc în prezență de catalizatori acizi. Pe această cale se obțin esteri vinilici, monomeri în reacțiile de polimerizare (v. § 7.7).

27.3.4. METODE INDUSTRIALE

Formiatul de metil și formiatul de etil se obțin industrial din oxid de carbon și alcool, în prezență de cantități catalitice de alcoxid de sodiu.

$$CO + C_2H_5OH \longrightarrow HCOOC_2H_5$$

Acetatul de etil se obține prin esterificare directă, din cetenă și alcool, din acetaldehidă prin reacție Tiscenco sau prin hidrogenarea acetatului de vinil (v. și capitolele respective).

$$CH_3COOH + C_2H_5OH \xrightarrow{H^+} CH_3COOC_2H_5 \xleftarrow{(RO)_3Al} CH_3CHO$$
$$CH_2{=}C{=}O + C_2H_5OH \xrightarrow{} \qquad \xleftarrow{H_2/Ni} CH_3COOCH{=}CH_2$$

Acetatul de etil se utilizează ca dizolvant și ca intermediar în numeroase sinteze organice. Acetații de butil și de amil sînt buni dizolvanți pentru lacuri.

Esterii acizilor dicarboxilici (adipic, sebacic) cu alcooli superiori, obținuți prin esterificare, servesc ca plastifianți pentru mase plastice.

Numeroși esteri se fabrică în cantități mari prin esterificare directă, utilizînd schimbători de ioni drept catalizator acid.

27.3.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Proprietățile esterilor variază mult cu natura acidului și a alcoolului din care se compun.

Esterii sînt, în general, solubili în dizolvanți organici, insolubili în apă. Esterii inferiori au miros plăcut de fructe sau flori; formiatul de metil are miros de rom, butiratul de etil de ananas, butiratul de izoamil de pere etc. Unii esteri plăcut mirositori se utilizează în parfumerie sau ca esențe de fructe.

Punctele de fierbere ale esterilor sînt puțin mai ridicate decît ale hidrocarburilor cu aceeași masă moleculară (tabela 27.4).

Tabela 27.4

Puncte de fierbere ale unor esteri

Ester	P.f., °C	Ester	P.f., °C
Formiat de metil	32	Acetat de butil	127
Formiat de etil	54	Benzoat de metil	199
Acetat de metil	57	Benzoat de etil	213
Acetat de etil	78	Malonat de etil	198

În spectrele IR grupa ester se recunoaște prin absorbțiile caracteristice ale legăturilor C=O și C—O. Vibrația ν_{C-O} dă o bandă intensă între 1 150 și 1 280 cm^{-1}. Vibrația $\nu_{C=O}$ are o absorbție intensă între 1 730—1 750 cm^{-1}. Formiații au frecvența $\nu_{C=O}$ la 1 723 cm^{-1}, acetații la 1 730—1 740 iar benzoații la 1 717—1 730 (frecvența mai mică din cauza conjugării).

În lactone, vibrația $\nu_{C=O}$ este dependentă de mărimea ciclului. În β-lactone $\nu_{C=O}$ este de 1 818 cm^{-1}, în γ-lactone de 1 770 cm^{-1}, iar în δ-lactone de 1 740 cm^{-1}.

În spectrul RMN al esterilor, protonii din poziția α și mai ales protonii carbonului legat de oxigenul esteric sînt puternic dezecranați.

	$CH_3{-}COOCH_3$	$CH_3{-}COO{-}CH_2{-}CH_3$			$CH_3{-}CH_2{-}COOCH_3$		
δ	2,01	3,67		4,05	1,21	1,12	2,28	3,67	ppm

27.3.6. REACȚII ALE ESTERILOR

A. Hidroliza

a. În mediu acid

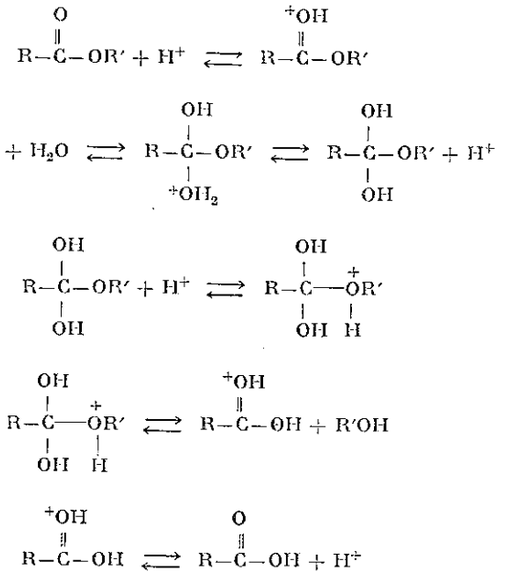
$$R{-}CO{-}OR' + H_2O \xrightarrow{H^+} R{-}COOH + R'OH$$

b. În mediu bazic

$$R{-}CO{-}OR' + HO^- \longrightarrow R{-}COO^- + R'OH$$

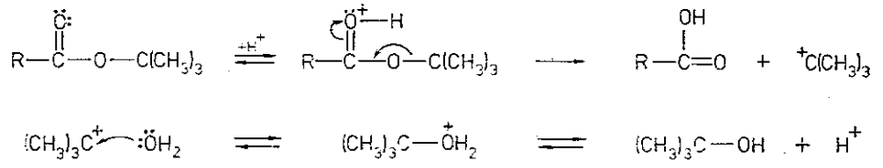
a. *Hidroliza esterilor în mediu acid* este inversul reacţiei de esterificare (v. § 27.3.3.A), deplasarea echilibrului spre acid fiind favorizată de excesul de apă prezent. În funcţie de legătura care se rupe în grupa ester se disting două mecanisme de hidroliză acidă: prin *rupere acil-oxigen* (ruperea legăturii RCO—OR′) şi prin *rupere alchil-oxigen* (ruperea legăturii RCOO—R′).

Etapele unei hidrolize prin rupere acil- oxigen (mecanism curent pentru R′=CH_3, alchil primar sau secundar) sînt următoarele:



Hidroliza esterilor prin rupere alchil-oxigen are loc la unii esteri care conţin un rest de alcool capabil să formeze cationi stabili, de ex. terţ-butil, benzil.

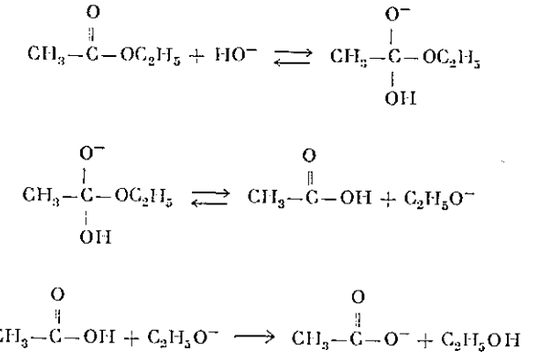
Etapele unei hidrolize prin rupere alchil-oxigen, formulate în cazul acetatului de terţ-butil, sînt următoarele:



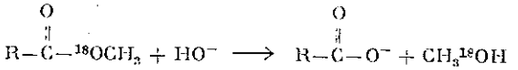
b. *Hidroliza bazică* (saponificarea) este o reacţie ireversibilă, prin care se obţine sarea acidului şi alcool.

$$CH_3COOC_2H_5 + NaOH \longrightarrow CH_3COO^- Na^+ + C_2H_5OH$$

Mecanismul hidrolizei bazice implică atacul ionului hidroxil (nucleofil) la carbonilul esterului. În anionul format prin adiţia nucleofilă a bazei, are loc eliminarea grupei alcoxid, RO^-. Deoarece RO^- este o bază tare iar acidul acetic este un acid slab, are loc un transfer de proton cu formarea ionului acetat şi a moleculei de alcool. Alcoolul fiind un acid mai slab decît acidul acetic, ultima etapă a reacţiei este irevesibilă. Prin aceasta hidroliza bazică se deosebeşte de hidroliza în mediu acid.



Ruperea acil oxigen la hidroliza bazică a fost demonstrată prin izolarea de alcool marcat izotopic la hidroliza bazică a unui ester marcat.



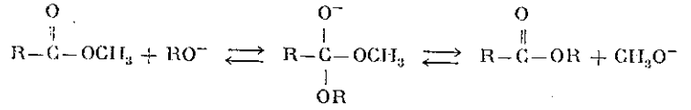
B. Reacţia de transesterificare

$$R-COOCH_3 + R-OH \longrightarrow R-COOR + CH_3OH$$

Condiţii: catalizator H^+ sau RO^-

Reacţia de transesterificare constă în reacţia unui ester cu un alcool prin care se formează esterul noului alcool. Reacţia este catalizată de acizi sau de ioni alcoxid.

Mecanismul transesterificării este similar cu cel al hidrolizei esterilor cu deosebirea că în reacţiile decurgînd în cataliză acidă rolul apei este preluat de alcoolul aflat în exces. În cataliză bazică rolul ionului HO^- este preluat de alcoxidul alcoolului aflat în exces. Deoarece în reacţie nu se formează acid (grupă carboxil liberă) în etapa finală, transesterificarea cu mecanism bazic este reversibilă.



C. Reacţii cu reactanţi nucleofili cu azot

$$R-COOR' + Y-H \longrightarrow R-COY + R'OH$$

$Y-H = NH_3,\ H_2N-NH_2,\ NH_2OH,\ HN_3$

Esterii servesc pentru sinteze de alţi derivaţi funcţionali ai acizilor. Aceste reacţii au mare valoare preparativă, mai ales în cazurile cînd utilizarea clorurilor acide nu este indicată.

$R-COOR' + NH_3 \longrightarrow R-CONH_2$ Amidă

$R-COOR' + H_2NR \longrightarrow R-CONHR$ Amidă substituită

$R-COOR' + H_2N-NH_2 \longrightarrow R-CONHNH_2$ Hidrazidă

$R-COOR' + NH_2OH \longrightarrow R-CONHOH$ Acid hidroxamic

$R-COOR' + HN_3 \longrightarrow R-CON_3$ Azidă

D. Reacţia esterilor cu compuşi organo-metalici

$$HCOOR + R'MgX \longrightarrow R'_2CH-OH$$

Alcool secundar

$$R-COOR + R'MgX \longrightarrow R'_2C(R)-OH$$

Alcool terţiar

Esterii dau la tratare cu compuşi organo-magnezieni sau organolitici, alcooli terţiari. Formiaţii, în aceste condiţii dau alcooli secundari. Reacţia a fost discutată la § 18.3.1.H.

E. Reducerea cu hidruri şi reducerea catalitică

$$R-COOR' \longrightarrow R-CH_2-OH$$

Condiţii: $LiAlH_4$/eter; $H_2/CuO \cdot Cr_2O_3$, 250°, 250 at

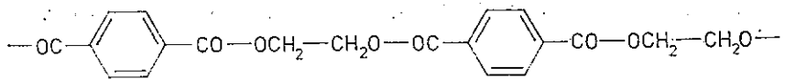
Reducerea esterilor duce la alcooli primari. Despre alte aspecte ale reacţiei, v. § 18.3.1.F.

27.3.7. POLIESTERI. ESTERI NATURALI.

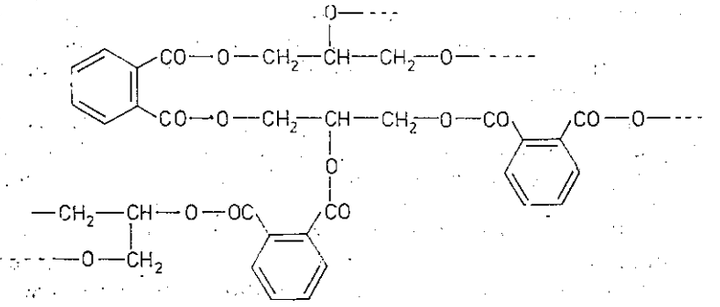
Poliesteri. Prin condensarea unui acid dicarboxilic cu un di- sau poliol rezultă poliesteri macromoleculari cu catene filiforme (fibre sintetice, W. A. Carothers, 1928) sau cu structură tridimensională (răşini).

Poliesterul acidului tereftalic cu etilenglicol (fibra terilen sau dacron) este un înlocuitor al lînii. Se obţine din tereftalat de metil prin transesterificare cu glicol, în prezenţă de catalizator bazic, acetat de

calciu, la 200°; prin încălzirea β-hidroxietiltereftalatului astfel format la 250—280°, are loc policondensarea la esterul final, chiar în cursul filării.



Poliesterii obţinuţi prin condensarea acizilor maleic sau ftalic cu un glicol sau cu glicerină (răşini alchidice sau gliptali) servesc la fabricare de lacuri şi vopsele rezistente. Uneori în cursul procesului de policondensare se adaugă şi uleiuri sicative sau alte răşini naturale sau sintetice pentru a mări rezistenţa produsului final. Răşinile formate din acid ftalic şi glicerină (gliptali) au structuri tridimensionale de felul:



Esteri naturali. În regnul vegetal şi cel animal se găsesc esteri ai acizilor carboxilici superiori cu rol important în transformările biochimice din organismele vii, cuprinşi sub numele de *lipide* (v. § 33.1.10).

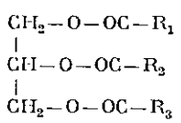
Cerurile sînt esteri ai acizilor monocarboxilici superiori ($C_{24}—C_{34}$) cu alcooli superiori ($C_{24}—C_{34}$) cu număr par de atomi de carbon, aflaţi amestecaţi cu alcooli superiori neesterificaţi şi cu parafine avînd număr impar de atomi de carbon ($C_{25}—C_{35}$).

Cerurile apar pe suprafeţele unor plante, fructe, frunze, avînd un rol protector. În unele ceruri vegetale procentul de alcani poate ajunge pînă la 95% (ceara de pe frunzele de tutun sau de pe frunzele de varză).

Ceara de albine conţine în principal esteri ai acizilor $C_{24}—C_{34}$, alături de acizi liberi şi alcani $C_{25}—C_{31}$. Aceeaşi compoziţie apare şi la ceara montana, o ceară fosilă izolată în industrie la distilarea uscată a cărbunilor. O ceară de provenienţă animală care se izolează din grăsimea unui mamifer marin, caşalotul (ceara de spermanceti sau walratul), conţine esterul acidului palmitic (C_{16}) cu alcool cetilic (C_{16}) şi mai ales cu alcoolul nesaturat cu o legătură dublă, alcoolul oleic (C_{18}).

Grăsimile sînt esteri ai glicerinei cu acizi monocarboxilici cu număr par de atomi de carbon de la C_4 la C_{18}, mai rar cu $C_{20}—C_{24}$. Grăsimile lichide se numesc uleiuri. Ele apar mai ales în plante şi seminţe. Grăsimile solide sînt componente ale organismului mamiferelor. Grăsimile din laptele mamiferelor conţin proporţii mai mari din anumiţi acizi inferiori (C_4 laptele de vacă, $C_6—C_{10}$ laptele de capră) alături de acizii $C_{12}—C_{18}$.

Grăsimile (solide) şi uleiurile (lichide) sînt esteri ai glicerinei cu acizi monocarboxilici cu număr par de atomi de carbon, de obicei C_{12}—C_{18}; se numesc gliceride. Cele mai multe gliceride conţin doi sau trei acizi principali (conţinut de aprox. 10% fiecare) şi ceilalţi acizi în proporţie mică (acizi secundari).



Acizii oleic, palmitic şi stearic se găsesc în toate grăsimile. Ei predomină în grăsimile solide (seu, grăsime de porc). Acidul oleic este componenta principală din uleiul de măsline. Acizi nesaturaţi cu două şi cu trei legături duble neconjugate se găsesc în uleiul de in, rapiţă (v. § 26.4). Uleiurile care conţin astfel de acizi nesaturaţi au proprietatea de a forma filme (uleiuri sicative). Uleiurile comestibile sînt nesicative (conţin acizi saturaţi şi acid oleic).

Grăsimea din lapte conţine acid palmitic şi oleic alături de acizi cu 4—12 atomi de carbon, care variază după provenienţă. Untul de vacă are un conţinut caracteristic de acid butiric (Butter, unt în limba germană), laptele şi untul de capră conţin acizii capronic (C_6), caprinic (C_8) şi caprilic (C_{10}); laptele nucii de cocos conţine predominant acid lauric (C_{12}).

Grăsimea animalelor acvatice conţine acizi nesaturaţi; caracteristic este acidul palmitoleic (C_{16} cu o legătură dublă) alături de acizi cu mai multe legături duble. Aceste grăsimi sînt transformate în grăsimi comestibile prin hidrogenare catalitică.

Prin emulsionarea grăsimilor hidrogenate în lapte smîntînit se obţine untul artificial (margarina) avînd caracteristicile untului natural (aroma specifică este dată de mici cantităţi de diacetil).

Saponificarea grăsimilor reprezintă reacţia de hidroliză alcalină prin care se obţin, alături de glicerină, sărurile de sodiu ale acizilor carboxilici superiori cu proprietăţile caracteristice ale săpunurilor (v. § 26.6.1.A).

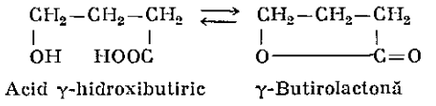
Rîncezirea grăsimilor constă într-o hidroliză parţială a lor prin care se pun în libertate acizii liberi. Acizii, mai ales cei nesaturaţi, suferă autoxidări şi ruperi oxidative în cetone C_8—C_{12} cu miros extrem de neplăcut. Fenomenul autoxidării joacă rol important şi în sicativizarea uleiurilor cu conţinut mare de acizi nesaturaţi. În acest proces complex se formează radicali liberi care se dimerizează sau se polimerizează.

27.3.8. LACTONE

Lactonele sînt esteri intramoleculari ciclici, cu cicluri de diferite mărimi. Cele mai stabile sînt lactonele cu cicluri de cinci şi de şase atomi. În natură se găsesc lactone macrociclice, fără tensiune.

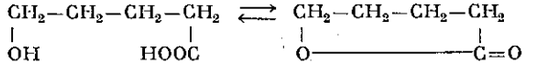
γ- şi δ-Lactonele se formează chiar la prepararea γ- şi δ-hidroxiacizilor. Tendinţa de lactonizare este atît de mare încît γ-hidroxiacizii există în soluţie apoasă în echilibru cu lactonele lor. La γ-butirolactonă

compoziţia la echilibru (la 25°, în soluţie apoasă 1%) este de 90% lactonă şi 10% hidroxiacid. (Lactonele se separă din soluţia apoasă prin salifiere cu carbonat de potasiu).



Acid γ-hidroxibutiric γ-Butirolactonă

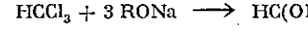
δ-Hidroxiacizii formează δ-lactone. La echilibru, în acest caz predomină hidroxiacidul: acidul δ-hidroxivalerianic (90%) este în echilibru cu δ-valerolactona (10%).



27.3.9. ESTERI AI ORTOACIZILOR. ORTOESTERI

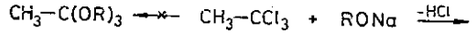
Compuşii cu formula generală $R—C(OR)_3$ se numesc ortoesteri, fiind consideraţi ca esteri ai ortoacizilor, $R—C(OH)_3$, necunoscuţi.

Esterii acidului ortoformic, ortoformiaţii, se obţin din cloroform şi alcoxidul alcoolului respectiv.



Ortoformiaţii de metil şi de etil servesc în reacţii de cetalizare (v. § 24.6.1.A.c).

Reacţia de preparare a ortoformiaţilor nu poate fi extinsă pentru obţinerea termenilor alifatici superiori deoarece sub acţiunea alcoxizilor (baze puternice) compuşii trihalogenaţi cu un atom de hidrogen în poziţia α suferă dehidrohalogenare.



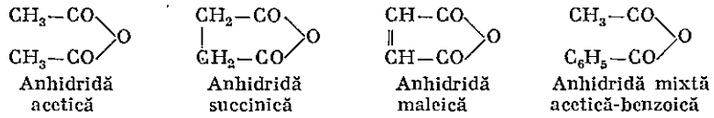
Ortoesterii superiori se obţin din nitrili pe o cale care va fi descrisă la § 27.6.6.B.

27.4. ANHIDRIDE ALE ACIZILOR CARBOXILICI

Anhidridele sînt combinaţii care rezultă prin eliminarea unei molecule de apă între două grupe carboxil.

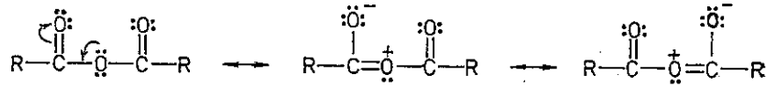
27.4.1. NOMENCLATURĂ

Anhidridele formate din aceiaşi acizi se denumesc prin adăugarea cuvîntului anhidridă la numele acidului, folosit ca adjectiv. La anhidridele formate din acizi diferiţi se face precizarea de „anhidridă mixtă".



27.4.2. STRUCTURĂ.

Conjugarea din gruparea funcţională a anhidridelor poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:



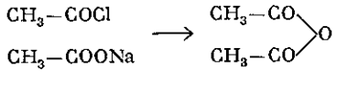
27.4.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din acizi (sau sărurile lor) şi cloruri acide

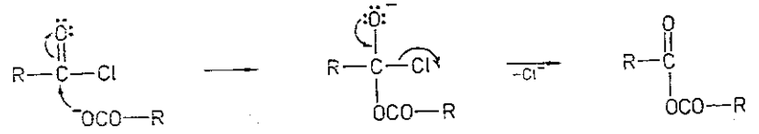
$$R{-}COOH + ClCOR \longrightarrow R{-}CO{-}O{-}CO{-}R + HCl$$

$$R{-}COONa + ClCOR \longrightarrow R{-}CO{-}O{-}CO{-}R + NaCl$$

Metoda generală de sinteză a anhidridelor acizilor carboxilici constă în tratarea sărurilor de sodiu ale acizilor cu cloruri acide.

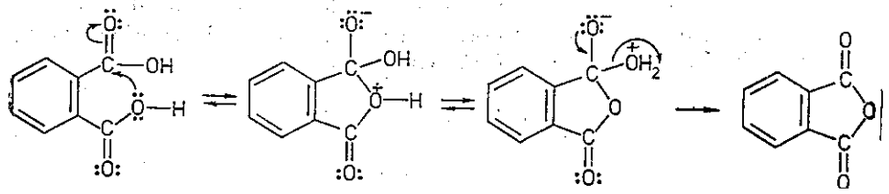


Reacţia constă în adiţia nucleofilă a anionului acetat la carbonilul clorurii acide urmată de eliminarea ionului de clorură. Reacţia este probabil necatalizată şi necesită încălzire.



Anhidridele cu cicluri de cinci atomi ale acizilor 1,4-dicarboxilici se formează la simpla încălzire. În acest mod, din acid ftalic se obţine

anhidrida ftalică, din acid maleic se obţine anhidrida maleică. Vecinătatea grupelor carboxil uşurează reacţia intramoleculară de eliminare de apă.



B. Anhidride mixte din acizi şi cetenă

$$R{-}COOH + CH_2{=}C{=}O \longrightarrow R{-}CO{-}O{-}CO{-}CH_3$$

Prin adiţia cetenei la acizi carboxilici se obţin anhidride mixte ale acidului carboxilic respectiv cu acidul acetic. Metoda are importanţă industrială pentru sinteza anhidridei acetice.

$$CH_2{=}C{=}O + CH_3{-}COOH \longrightarrow CH_3{-}CO{-}O{-}CO{-}CH_3$$

Deoarece cetena se obţine şi din acid acetic prin piroliză (v. § 25.1.3.B), metoda este avantajoasă din punct de vedere economic.

27.4.4. METODE INDUSTRIALE PENTRU SINTEZA ANHIDRIDEI ACETICE

a. Descompunerea termică a acetatului de etiliden (format alături de acetat de vinil, prin adiţia acidului acetic la acetilenă) duce la anhidridă acetică, alături de acetaldehidă.

$$CH{\equiv}CH + HOOCCH_3 \longrightarrow CH_2{=}CH{-}OOCCH_3 \longrightarrow CH_3{-}CH(OOCCH_3)_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CH_3{-}CH{=}O + (CH_3CO)_2O$$

Reacţia se aplică industrial.

b. Prin oxidarea cu aer sau oxigen a acetaldehidei, în prezenţă de catalizatori (acetat de cobalt şi de cupru) se obţine un amestec de acid acetic şi anhidridă acetică. După îndepărtarea apei, la temperatura joasă, prin distilare azeotropă cu benzen, se separă acidul acetic de anhidridă, prin distilare fracţionată.

c. Prin trecere, peste catalizatori, a unui amestec de acid acetic şi fosgen (raport 2 : 1), la temperatură înaltă, se formează anhidridă acetică.

$$2\,CH_3COOH + COCl_2 \longrightarrow (CH_3CO)_2O + CO_2 + 2\,HCl$$

Intermediar se formează clorura acidă care reacţionează cu acidul (v. metoda de sinteză A).

Metoda se aplică industrial şi pentru sinteze de alte anhidride.

27.4.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Anhidridele acizilor inferiori sînt lichide cu miros caracteristic; termenii superiori sînt solizi. Punctele de fierbere ale anhidridelor sînt mai ridicate decît ale acizilor corespunzători. Anhidrida acetică are p.f. 138° iar acidul acetic are p.f. 118,2° (tabela 27.5).

Tabela 27.5

Constante fizice ale unor anhidride

Anhidrida	P.f., °C	P.t., °C
Anhidridă acetică	138	
„ succinică		120
„ maleică	196	60
„ ftalică	285	128

În spectrul IR anhidridele au două absorbții $\nu_{C=O}$ între 1 750 și 1 850 cm^{-1}, datorită vibrațiilor cuplate ale celor două grupe CO. Anhidrida acetică are $\nu_{C=O}$ la 1 750 și 1 825 cm^{-1}; celelalte anhidride aciclice sau ciclice au absorbții la 1 740—1 760 și 1 800—1 825 cm^{-1}.

În spectrul RMN protonii din poziția α, puțin mai dezecranați decît protonii echivalenți din esteri, apar la un cîmp mai înalt. Protonii grupelor metil din anhidrida acetică dau un semnal la δ 2,20 ppm.

17.4.6. REACȚII ALE ANHIDRIDELOR

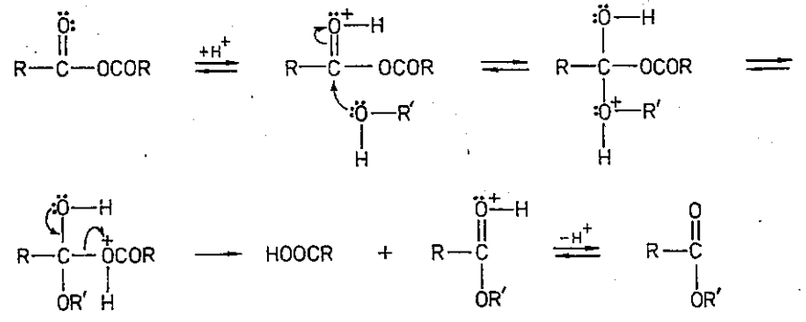
Anhidridele sînt agenți de acilare. Ele reacționează cu apa, alcoolii, aminele etc.

$$(CH_3CO)_2O + H_2O \longrightarrow 2\,CH_3COOH$$

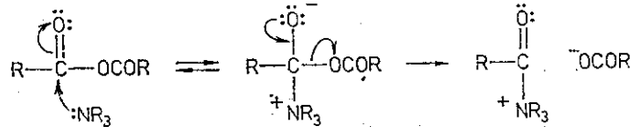
$$(CH_3CO)_2O + ROH \longrightarrow CH_3COOR + CH_3COOH$$

$$(CH_3CO)_2O + RNH_2 \longrightarrow CH_3CONHR + CH_3COOH$$

Reacțiile de acilare sînt catalizate de acizi sau de baze (amine terțiare). Rolul acidului este de a protona oxigenul carbonilic din anhidridă, favorizînd astfel atacul nucleofil asupra atomului de carbon.



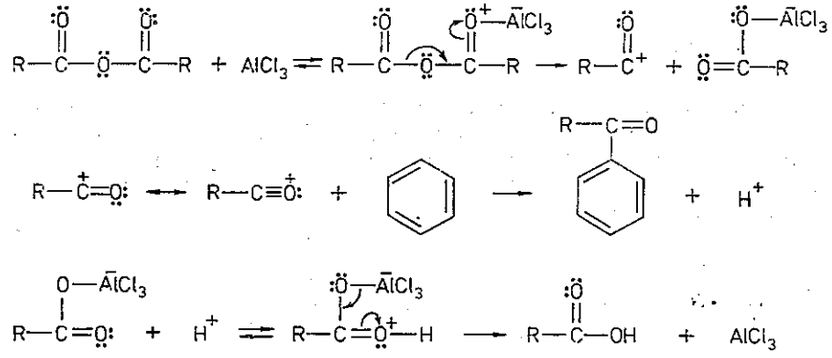
În cataliză bazică, în prima etapă se formează o sare cuaternară de acilamoniu, prin reacția anhidridei cu amina terțiară.



Această sare este un agent de acilare foarte puternic; ea reacționează cu apa, alcoolii, aminele etc.

$$RCONR_3'\,]RCOO^- + CH_3OH \longrightarrow RCOOCH_3 + RCOOH + NR_3'$$

Anhidridele reacționează cu hidrocarburile aromatice, în prezență de $AlCl_3$, formînd cetone. Intermediar se formează ioni de aciliu, agenți electrofili puternici.



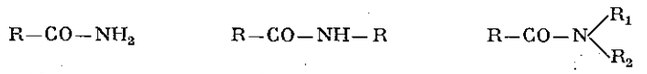
Grupa CH_3 din anhidrida acetică ia parte la reacții de condensare cu compuși carbonilici funcționînd drept componentă metilenică (v. reacția Perkin, § 24.6.1.C.g).

27.5. AMIDELE ACIZILOR CARBOXILICI ȘI COMPUȘI ÎNRUDIȚI

27.5.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

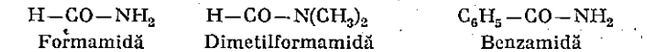
Se numesc amide derivații funcționali ai acizilor carboxilici în care grupa hidroxil este înlocuită cu grupa amino, $R—CONH_2$. Amidele

în care atomii de hidrogen din grupa amino sînt înlocuiţi cu radicali organici se numesc amide substituite; ele pot fi amide secundare sau terţiare în funcţie de numărul de substituenţi de la azot.



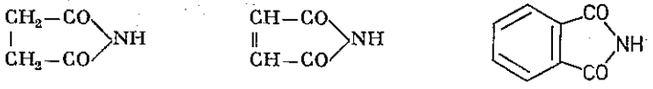
Amide primare Amide secundare Amide terţiare

Numele amidelor se formează prin înlocuirea sufixului ic sau oic din numele acidului cu termenul amidă, utilizat ca sufix.



Formamidă Dimetilformamidă Benzamidă

Amidele ciclice se numesc imide. Numele lor se formează ca şi al amidelor aciclice.



Succinimidă Maleinimidă Ftalimidă

27.5.2. STRUCTURĂ

Prin conjugarea internă a electronilor neparticipanţi ai azotului amidic cu electronii grupei carbonil gruparea amidică CO—NH devine plană. Această conjugare p-π a grupei amidice se reprezintă prin structurile limită dipolare a căror contribuţie la starea reală este mai mare decît în cazul esterilor.

Geometria moleculei formamidei este redată în fig. 27.3.

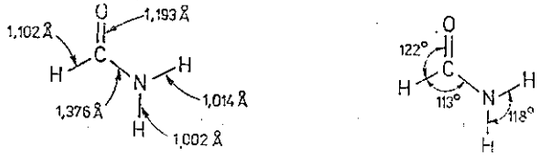
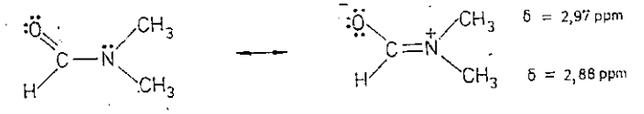


Fig. 27.3. — Structura formamidei.

Datorită caracterului de legătură dublă între C şi N cei doi atomi de hidrogen legaţi de atomul de azot nu sînt echivalenţi. Bariera de rotaţie în jurul legăturii C—N este de aprox. 18 kcal · mol^{-1}. Rotaţia restrînsă

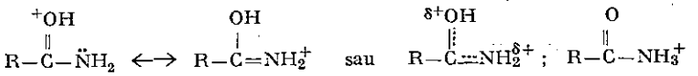
din dimetilformamidă este pusă în evidenţă în spectrul RMN în care apar două semnale pentru cele două grupe metil. Grupa CH_3 aflată *cis* faţă de oxigen are un semnal la δ 2,97 ppm iar grupa *cis* faţă de atomul de hidrogen are semnalul la δ 2,88 ppm.



La ridicarea temperaturii peste 100°, bariera de rotaţie este învinsă uşor, cele două semnale se contopesc într-un singur semnal (întîi mai lat apoi ascuţit), grupele metil devenind echivalente magnetic datorită rotaţiei rapide în jurul legăturii C—N; în aceste condiţii spectrul înregistrează cele două semnale suprapuse la o valoare intermediară celor două deplasări chimice.

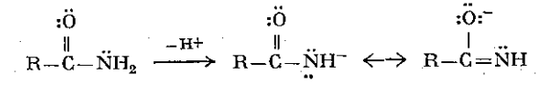
Bazicitatea amidelor. Datorită conjugării interne, grupa NH_2 din amide nu are caracterul bazic din amine. Amidele sînt baze slabe.

În reacţia cu un acid, protonul se fixează la atomul de oxigen. Amida protonată la oxigen este stabilizată prin conjugare. Prin protonare la grupa NH_2 conjugarea ar fi suprimată. Trebuie remarcat faptul că amida protonată la oxigen este mai săracă în energie (mai stabilă, din cauza conjugării) decît amida liberă, cu structuri limită dipolare (v. înainte).

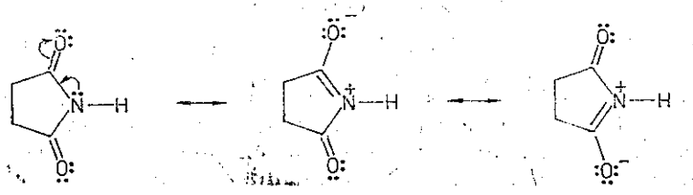


Constanta de aciditate a acidului conjugat al amidei pK_a este de ordinul -1; amida protonată este un acid mult mai slab decît H_3O^+(pK_a $-1{,}7$), esterul protonat (pK_a $-6{,}5$) sau aldehidele şi cetonele protonate (pK_a -7 şi respectiv -8).

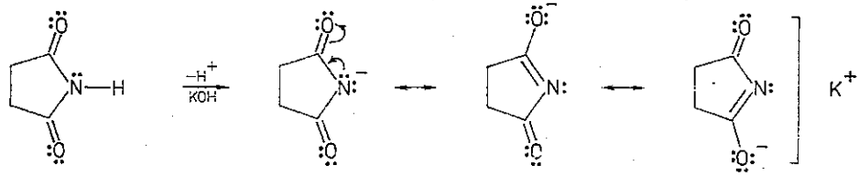
Aciditatea hidrogenului amidic. Grupa NH din amide este slab acidă (pK_a aprox. 15). Eliminarea protonului are loc numai în prezenţă de baze tari (NaH, $NaNH_2$). Anionul care ia naştere este stabilizat prin conjugare.



Imidele au grupa NH cuprinsă între două grupe carbonil. Atomul de azot devine mai pozitivat din cauza conjugării interne şi atomul de hidrogen imidic devine acid.



Imidele reacţionează cu hidroxid alcalin (KOH) în soluţie apoasă, formînd săruri stabilizate prin conjugare.

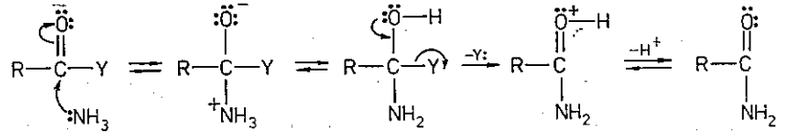


27.5.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din cloruri acide, anhidride sau esteri şi amoniac

$$R{-}COCl + NH_3 \longrightarrow R{-}CONH_2 + HCl$$
$$R{-}COOR + NH_3 \longrightarrow R{-}CONH_2 + ROH$$
$$(R{-}CO)_2O + 2\,NH_3 \longrightarrow R{-}CONH_2 + R{-}COONH_4$$

Reacţia derivaţilor funcţionali ai acizilor cu amoniacul constituie metoda de sinteză generală a amidelor. Ea este o reacţie de substituţie prin adiţie-eliminare care poate fi exprimată prin reacţia generală.



Y = Cl , OR , OCOR

Halogenurile acide reacţionează mai repede decît anhidridele şi acestea mai repede decît esterii (v. § 27.1).

B. Din acizi carboxilici stabili termic şi amoniac

$$R{-}COOH + NH_3 \longrightarrow R{-}COONH_4 \longrightarrow R{-}CONH_2 + H_2O$$

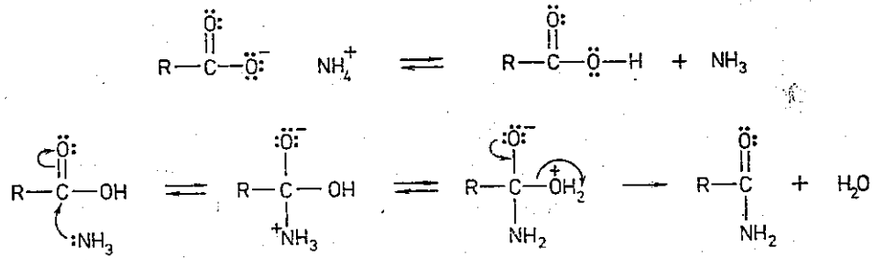
Acizii carboxilici dau la tratare cu amoniac săruri de amoniu. Prin încălzirea acestora peste 200°, în prezenţă de amoniac în exces, se obţin amide şi se elimină apă. Reacţia este aplicabilă numai la molecule stabile termic la această temperatură. Se obţin pe această cale amide ale acizilor carboxilici saturaţi. De ex. din acid acetic şi amoniac se obţine acetamida.

$$CH_3{-}COOH \longrightarrow CH_3{-}COONH_4 \longrightarrow CH_3{-}CONH_2$$

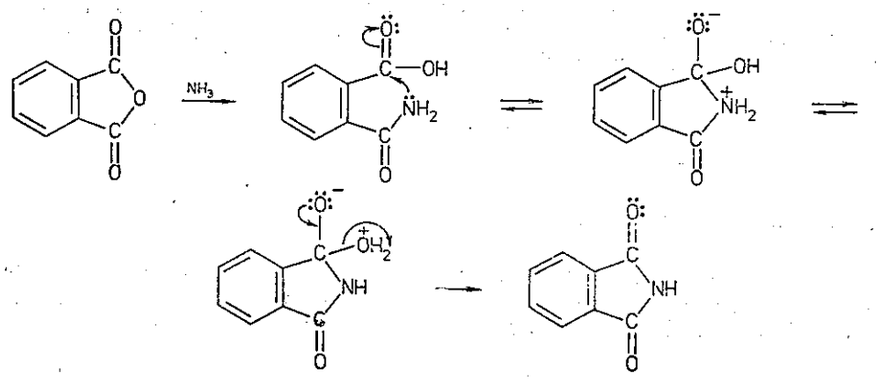
Dacă în locul amoniacului se utilizează amine, se obţin amide substituite (v. poliamide, § 27.5.4).

Formarea amidei din sarea de amoniu nu este un proces direct de eliminare de apă din această sare. Fiind săruri ale unor acizi slabi cu baze slabe (amoniac sau amine), sărurile de amoniu ale acizilor carboxilici disociază, la cald, în acid şi amoniac (sau amine). Amoniacul (sau amina)

se adiţionează apoi la grupa carbonil a acidului, dînd intermediarul tetraedric de adiţie, din care se elimină molecula de apă, în acord cu schema generală.



Imidele (amide ciclice), de exemplu succinimida sau ftalimida, se formează din acizi şi amoniac sau amine, pe această cale.



Ftalimidă

Diamidele acizilor dicarboxilici se pot obţine de asemenea prin această metodă.

C. Prin hidroliza parţială a nitrililor

$$R{-}C{\equiv}N + H_2O \longrightarrow R{-}CO{-}NH_2$$

Condiţii : H_2SO_4 conc. la 0° ; H_2O_2 şi NaOH

Hidroliza parţială a nitrililor la amide are loc prin dizolvarea nitrilului în acid sulfuric conc. urmată de diluare cu apă sau prin încălzire uşoară cu apă oxigenată în mediu alcalin. Despre mecanismul acestei reacţii v. § 27.5.3.C şi 27.6.6.A.

27.5.4. SINTEZE INDUSTRIALE ALE UNOR TERMENI REPREZENTATIVI

Formamida, $HCONH_2$, se obţine din oxid de carbon şi amoniac, la 200° şi 125 at, în prezenţă de cantităţi catalitice de metoxid de sodiu drept catalizator.

Dimetilformamida, $HCON(CH_3)_2$, utilizată ca dizolvant aprotic dipolar în reacţii de substituţie nucleofilă şi la filarea fibrei de poliacrilonitril, se obţine din oxid de carbon şi dimetilamină, în condiţii similare cu formamida.

Acetamida, CH_3CONH_2, şi derivaţii ei substituiţi se obţin din acid acetic şi amoniac sau amine.

Ftalimida se obţine din acid sau anhidridă ftalică şi amoniac.

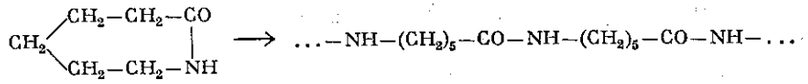
Fibre poliamidice. Fibra nylon se obţine prin condensarea acidului adipic cu 1,6-hexandiamină la 220° (W. A. Carothers, 1932).

$$HOOC-(CH_2)_4-COOH + H_2N-(CH_2)_6-NH_2 + HOOC-(CH_2)_4-COOH \longrightarrow$$

$$\ldots -OC-(CH_2)_4-CO-NH-(CH_2)_6-NH-CO-(CH_2)_4-CO-NH-(CH_2)_6-NH-\ldots$$

Macromoleculele filiforme rezultate sînt orientate paralel în fibră, printr-un proces de filare prin orificii fine şi de alungire mecanică. Între macromolecule orientate paralel se stabilesc legături de hidrogen între grupele amidice CO şi NH, fibra dobîndind astfel rezistenţă mecanică mare.

Fibra poliamidică capron sau relon se obţine din caprolactamă (v. § 24.6.1.B.e) prin încălzire în prezenţă de cantităţi catalitice de donori de protoni (alcool, acid acetic).



$$\longrightarrow \ldots -NH-(CH_2)_5-CO-NH-(CH_2)_5-CO-NH-\ldots$$

27.5.5. PROPRIETĂŢI FIZICE

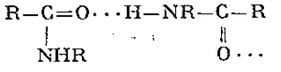
Amidele primare, cu excepţia formamidei, sînt substanţe solide, frumos cristalizate. Cele inferioare sînt solubile în apă, termenii superiori sînt solubili în dizolvanţi organici polari (cloroform).

Tabela 27.6

Constante fizice ale unor amide

		P.f., °C	P.t., °C
Formamidă	$HCONH_2$	210	2,5
Dimetilformamidă	$HCON(CH_3)_2$	153	−61
Acetamidă	CH_3CONH_2		82
Benzamidă	$C_6H_5CONH_2$		128

Punctele de fierbere ridicate (tabela 27.6) ale amidelor se datoresc asociaţiei moleculare prin legături de hidrogen între grupe NH şi grupe C=O. Aceste legături (slabe) au lungimi de 2,70—2,90 Å.



În spectrele IR ale amidelor sînt caracteristice absorbţiile grupelor NH şi CO.

Vibraţia ν_{N-H} dă absorbţii în intervalul 3 400—3 550 cm^{-1}. Amidele primare au două benzi iar cele secundare au o singură bandă. Vibraţia $\nu_{C=O}$ apare în regiunea 1 650—1 715 cm^{-1} în amide; în imide ciclice se diferenţiază $\nu_{C=O}$ sim. 1 780—1 790 şi $\nu_{C=O}$ asim. 1 690—1 720 cm^{-1}.

Caracteristice pentru amide sînt trei benzi de absorbţie din regiunea 1 350—1 720 cm^{-1}, cunoscute sub numele de „bandă amidă I, II sau III" (tabela 27.7).

Tabela 27.7

Vibraţii caracteristice în amide

	ν_{NH}	Amidă I $\nu_{C=O}$	Amidă II δ_{NH}	Amidă III
Amide primare	3 415—3 530	1 650—1 715	1 600—1 650	1 390—1 440
Amide secundare	3 400—3 470	1 650—1 715	1 550—1 600	1 300—1 320

În spectrul RMN sînt caracteristice deplasările chimice ale protonilor grupei amidice şi ale protonilor din poziţia α. Protonii grupei amidice sînt puternic dezecranaţi; ei dau benzi la δ 5,0—6,5 ppm (amide primare) şi la δ 6,0—8,2 ppm (amide secundare). Protonii din poziţia α sînt mai puţin dezecranaţi, după cum rezultă şi din următoarele exemple:

CH_3-CONH_2 $\quad$ $CH_3-CH_2-CONH_2$

2,02 $\quad$ 1,13 2,23 $\quad$ (δ, ppm)

27.5.6. REACŢII ALE AMIDELOR

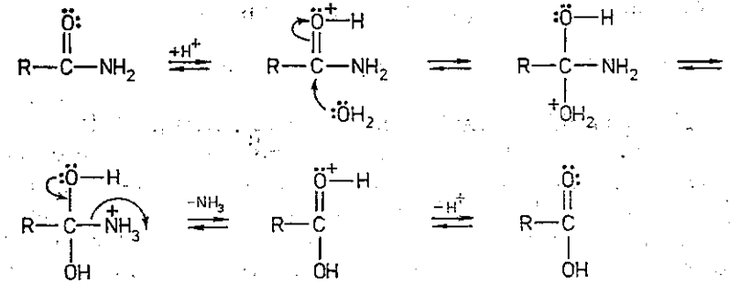
A. Hidroliza amidelor

$$R-CONH_2 + H_2O \longrightarrow R-COOH + NH_3$$

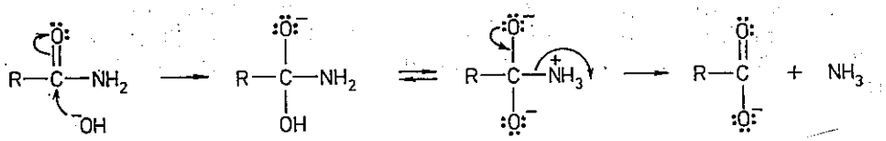
Condiţii: încălzire cu acizi sau baze

Hidroliza amidelor duce la acizi carboxilici. Datorită conjugării mai avansate din grupa amidică, reacţia de hidroliză decurge mai greu decît hidroliza esterilor.

În cataliză acidă, adiţia nucleofilă a apei are loc la grupa carbonil a amidei protonate (v. § 27.5.2).



În mediu bazic, reacţia are loc prin adiţia ionului HO^- la grupa carbonil din amidă; final se obţine sarea acidului.



B. Deshidratarea amidelor la nitrili

$$R-CONH_2 \longrightarrow R-C\equiv N + H_2O$$

Transformarea amidelor în nitrili are loc la tratarea lor cu P_2O_5, PCl_5, $SOCl_2$ sau anhidridă acetică.

C. Reducerea amidelor cu hidruri sau catalitic duce la amine (v. § 22.3.D.b).

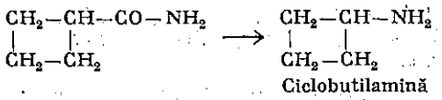
$$R-CONH_2 \longrightarrow R-CH_2NH_2$$

D. Reacţii de degradare. Degradarea Hofmann a amidelor

$$R-CO-NH_2 \xrightarrow{NaOBr} R-NH_2 + CO_2$$

Prin tratarea amidelor primare cu hipobromit sau cu hipoclorit de sodiu, în soluţie apoasă alcalină, se obţine o amină primară conţinînd un atom de carbon mai puţin în moleculă decît amida iniţială (A. W. Hofmann, 1881).

$$CH_3-CONH_2 \longrightarrow CH_3NH_2$$

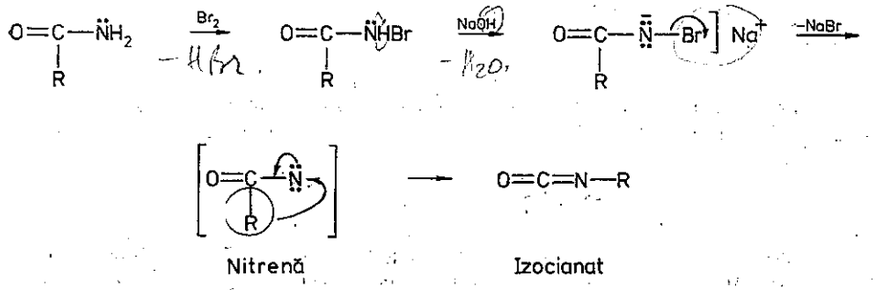


Mecanismul degradării Hofmann. Amida reacţionează cu brom dînd o N-bromamidă (reacţie generală a amidelor).

$$R-CONH_2 + Br_2 + NaOH \longrightarrow R-CONHBr + NaBr + H_2O$$

În N-bromamide atomul de hidrogen este mai acid decît în amide din cauza efectului $-I$ al bromului. În prezenţa hidroxidului de sodiu în exces, bromamida elimină un proton de la azot formînd o sare instabilă. Prin eliminarea bromului sub formă de ion de bromură, Br^-, rezultă un compus neutru, cu azot monovalent, numit *nitrenă* prin analogie cu carbena. Acesta se stabilizează prin migrarea intramoleculară a radicalului

alchil (cu electronii săi) şi rearanjarea electronilor într-un sistem cu legături duble cumulate. Se formează astfel un ester al acidului izocianic (izocianat).



Esterii acidului izocianic adiţionează apă (prezentă în mediul de reacţie) dînd acid carbamic nestabil, care elimină bioxid de carbon şi trece în amină primară.

$$R-N=C=O + H_2O \longrightarrow [R-NH-COOH] \longrightarrow R-NH_2 + CO_2$$

Degradarea Hofmann a amidelor este o transpoziţie intramoleculară în care eliminarea bromului din bromamidă şi migrarea grupei alchil au loc simultan.

Lucrînd cu amide cu un atom de carbon chiral legat de grupa amidică se obţin amine în care radicalul păstrează activitatea optică. Dacă ar fi apărut un intermediar ionic ar fi avut loc obligatoriu racemizare.

27.5.7. HIDRAZIDE, AZIDE, ACIZI HIDROXAMICI

Hidrazidele sînt derivaţi funcţionali ai acizilor în care grupa OH este înlocuită cu $NHNH_2$; în azide grupa OH este înlocuită cu restul N_3.

Hidrazidele se obţin din cloruri acide, esteri sau anhidride şi hidrazină.

$$R-COCl + H_2N-NH_2 \longrightarrow R-CONHNH_2$$

$$R-COOR' + H_2N-NH_2 \longrightarrow R-CONHNH_2 + R'OH$$

$$(R-CO)_2O + H_2N-NH_2 \longrightarrow R-CONHNH_2 + R-COOH$$

Hidrazidele sînt mai bazice decît amidele.

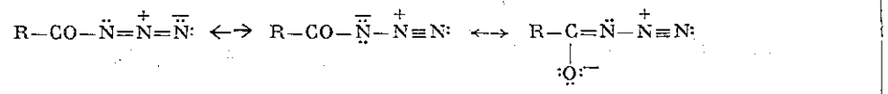
Prin tratare cu acid azotos, hidrazidele trec în azide.

$$R-CONHNH_2 + ONOH \longrightarrow R-CONHN=NOH \xrightarrow{-H_2O} R-CO-\ddot{N}=\overset{+}{N}=\bar{\ddot{N}}:$$

O altă metodă pentru sinteza azidelor constă în reacţia clorurilor acide cu azidă de sodiu.

$$R-COCl + NaN_3 \longrightarrow R-CON_3 + NaCl$$

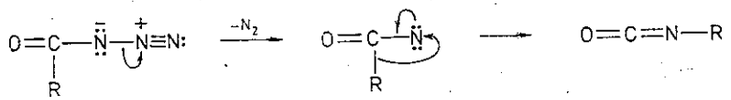
Structura azidelor poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită :



Azidele, la încălzire, trec în amine primare cu un atom de carbon mai puţin, printr-o reacţie asemănătoare degradării Hoffmann (degradarea T. Curtius, 1894).

$$R-CON_3 \longrightarrow R-NH_2$$

Mersul reacţiei poate fi formulat astfel : prin eliminarea unei molecule de azot din azidă se formează o nitrenă care se stabilizează prin migrarea radicalului R împreună cu electronii de legătură ; se formează un izocianat.



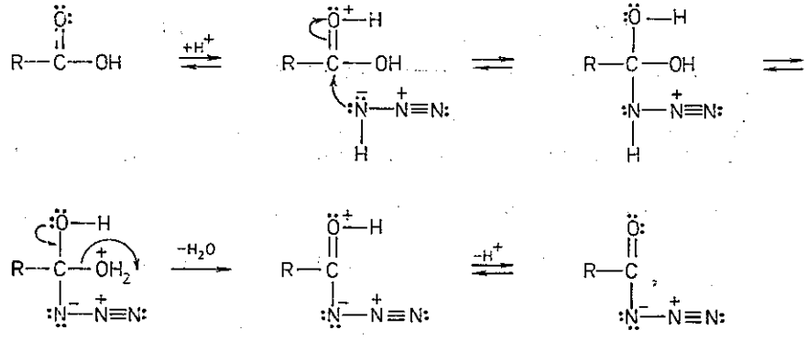
Izocianatul reacţionează cu apa (v. înainte) dînd amina primară, prin intermediul acidului carbamic. Dacă reacţia se efectuează în alcool, din izocianat se formează un carbamat, care prin hidroliză trece în amina primară.

$$R-N=C=O + H_2O \longrightarrow R-NH-COOH \longrightarrow R-NH_2 + CO_2$$

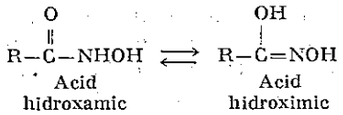
$$\uparrow$$

$$R-N=C=O + ROH \longrightarrow R-NH-COOR$$

O variantă a degradării Curtius nu necesită izolarea azidei. Reacţia se efectuează prin tratarea acidului carboxilic cu azidă de sodiu şi cu acid sulfuric în exces, urmată de diluare cu apă şi neutralizare. Reacţia (K. F. Schmidt, 1923) de formare a azidei decurge astfel :



Acizii hidroxamici sînt derivaţi funcţionali ai acizilor în care grupa OH este înlocuită cu grupa NHOH. Acizii hidroxamici prezintă tautomerie :



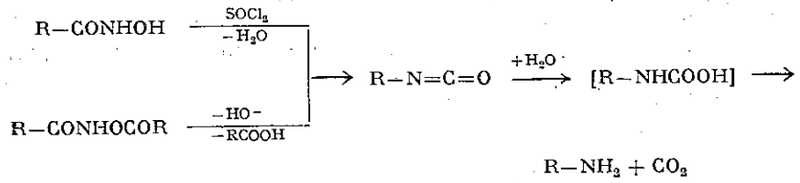
Acizii hidroxamici se obţin din esteri şi hidroxilamină.

$$R-COOR' + NH_2OH \longrightarrow R-CONHOH + R'OH$$

Reacţia hidroxilaminei cu agenţi de acilare mai energici (cloruri acide sau anhidride) conduce la produşi acilaţi şi la oxigen.

$$(R-CO)_2O + NH_2OH \longrightarrow R-CONHOCO-R$$

Prin tratarea acizilor hidroxamici cu clorură de tionil sau a derivaţilor acilaţi cu baze, se obţin izocianaţi (Lossen, 1875), uşor de transformat în amine primare printr-una din metodele descrise mai sus.



27.6. NITRILI

27.6.1. NOMENCLATURĂ

Nitrilii conţin gruparea funcţională $-C\equiv N$ legată de un radical alifatic sau aromatic, R—CN sau Ar—CN.

Numele nitrililor se formează din numele acizilor carboxilici în care se transformă prin hidroliză, prin înlocuirea sufixului ic sau oic din acid cu sufixul nitril.

$CH_3-C\equiv N$	$C_6H_5-C\equiv N$	$NC-CH_2-COOH$
Acetonitril	Benzonitril	Acid cianacetic

În compuşi cu mai multe grupe funcţionale grupa nitril se consideră ca substituent şi se desemnează prin prefixul cian.

27.6.2. STRUCTURĂ

Legătura triplă din nitrili este analoagă cu cea din acetilene. Ea este formată dintr-un atom de carbon hibridizat *sp* legat de un atom de azot hibridizat *sp* printr-o legătură σ $C_{sp}-N_{sp}$. Cei doi orbitali *p* ai carbo-

nului se întrepătrund cu orbitalii p ai azotului spre a forma orbitalii legăturii triple. Perechea de electroni neparticipanți ai azotului se află într-un orbital hibrid sp. Legătura $-C-C\equiv N$ este liniară (fig. 27.4). Grupa cian este polară avînd polul pozitiv al vectorului la carbon și cel negativ la azot. Momentul electric al acetonitrilului este de 3,51 D iar al benzonitrilului de 3,94 D.

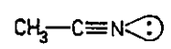


Fig. 27.4. — Structura grupei nitril.

Grupa cian este atrăgătoare de electroni și acidifică protonii aflați la atomul de carbon din poziția α. În carbanionul rezultat prin eliminarea protonului există posibilitatea unei stabilizări prin conjugare. În nitrili de tipul $R-CH_2-CN$ constanta de aciditate pK_a este în medie 25; în acetonitril pK_a este 29.

$$R-\overset{\cdot}{C}H_2-C\equiv N: \xrightarrow{-H^+} R-\overline{\underline{C}}H-C\equiv N: \longleftrightarrow R-CH=C=\ddot{N}:^-$$

27.6.3. METODE DE SINTEZĂ

Nitrilii din seria alifatică se obțin din compuși halogenați și cianuri alcaline, prin reacții de substituție SN2. Nitrilii din seria aromatică se obțin din săruri de diazoniu și cianură cuproasă, prin reacție Sandmeyer.

$$R-CH_2-Cl + KCN \longrightarrow R-CH_2-CN + KCl$$

$$Ar-N_2Cl + CuCN \longrightarrow Ar-CN + N_2 + CuCl$$

Condiții: v. § 17.6.2.A, respectiv 22.8.3.1.C.

O altă cale de a obține nitrili constă în deshidratarea amidelor (v. § 27.5.6.B) și a aldoximelor (v. § 24.6.1.B.e).

27.6.4. SINTEZE INDUSTRIALE ALE UNOR TERMENI REPREZENTATIVI

Nitrilul acidului formic, acidul cianhidric, $HC\equiv N$, a fost descoperit de Scheele (1782) și obținut pur de Gay-Lussac (1811), ca lichid cu p.f. 25,7° și p.t. —14,7°.

Acidul cianhidric se obține industrial din metan și amoniac în prezența unui catalizator de platină depusă pe suport inert (procedeul Andrusov), la 1 000°. Temperatura este menținută prin arderea hidrogenului format în reacție.

$$CH_4 + NH_3 \longrightarrow HCN + 3\,H_2$$

$$3\,H_2 + 1{,}5\,O_2 \longrightarrow 3\,H_2O$$

Cianura de sodiu se obține prin încălzirea sodiului cu amoniac în prezență de cărbune de lemn (procedeul Castner). Au loc următoarele reacții, dependente de temperatură:

$$2\,NH_3 + 2\,Na \longrightarrow \underset{\text{Amidură de sodiu}}{2\,NaNH_2} + C \longrightarrow \underset{\text{Cianamidă de sodiu}}{Na_2CN_2} + C \longrightarrow \underset{\text{Cianură de sodiu}}{2\,NaCN}$$

Din cianura de sodiu se obține acid cianhidric prin tratare cu acid sulfuric.

$$NaCN + H_2SO_4 \longrightarrow HCN + NaHSO_4$$

Acidul cianhidric este un acid slab (pK_a 9,22). Are un miros caracteristic de migdale amare. În concentrații mari este un toxic puternic paralizînd centrul respirator central la nivelul fiecărei celule. Este utilizat ca insecticid și la fabricarea de mase plastice precum și în numeroase sinteze organice. Cianurile alcaline se utilizează la extragerea aurului din minereuri.

Nitrilul acidului acrilic, acrilonitrilul, $CH_2=CH-CN$, lichid cu p.f. 78°, se obține prin adiția acidului cianhidric la acetilenă în prezență de catalizator de clorură cuproasă și clorură de amoniu.

$$HC\equiv CH + HCN \longrightarrow CH_2=CH-CN$$

Un procedeu industrial pornește de la propenă și amoniac în prezență de catalizator de platină.

$$CH_2=CH-CH_3 + NH_3 + 3/2O_2 \longrightarrow CH_2=CH-CN + 3\,H_2O$$

Acrilonitrilul este monomerul pentru fabricarea fibrei sintetice orlon sau melana.

$$\ldots CH_2-\underset{\underset{CN}{|}}{CH}-CH_2-\underset{\underset{CN}{|}}{CH}-CH_2-\ldots$$

27.6.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Nitrilii sînt substanțe lichide sau solide. Primul termen al seriei, acidul cianhidric, are punct de fierbere ridicat (+25,7°) fără îndoială din cauza asocierii prin legături de hidrogen (tabela 27.8).

$$\cdots H-C\equiv N\cdots H-C\equiv N\cdots H-C\equiv N\cdots$$

Tabela 27.8

Constante fizice ale unor nitrili

		P.f., °C
Acid cianhidric	HCN	25,7
Acetonitril	CH_3CN	82
Benzonitril	C_6H_5CN	191
Fenilacetonitril	$C_6H_5CH_2CN$	233
Acrilonitril	$CH_2=CHCN$	78
Cian	NC—CN	—21

În spectrul IR vibrația $\nu_{C\equiv N}$ dă o bandă intensă în intervalul 2 220—2 260 cm^{-1}, foarte puțin influențată de natura radicalului organic.

În spectrul RMN, sărac în benzi caracteristice, se remarcă o dezecranare a protonilor din poziția α.

CH_3-CN	CH_3-CH_2-CN	
1,98	1,31 2,35	(δ, ppm)

27.6.6. REACȚIILE NITRILILOR

Grupa C≡N din nitrili dă reacții de adiție prin care iau naștere numeroși alți compuși organici.

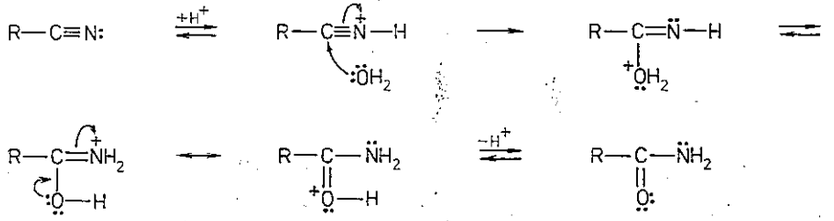
A. Hidroliza nitrililor

$$R{-}C{\equiv}N \longrightarrow R{-}CONH_2 \longrightarrow R{-}COOH$$

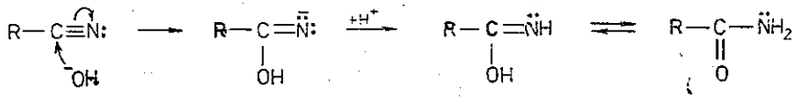
Condiții: cataliză acidă sau în prezență de baze

Prin hidroliza nitrililor în cataliză acidă sau în prezență de baze se obțin acizi carboxilici. Intermediar, în această reacție se formează amide; acestea se pot izola dacă hidroliza se efectuează cu acid sulfuric conc. sau apă oxigenată și hidroxid de sodiu apos (v. § 27.5.3.C).

Hidroliza nitrililor în mediu acid implică adiția apei la nitrilul protonat. Intermediarul de adiție este tautomerul amidei.



Hidroliza în mediu bazic constă în adiția ionului hidroxil la grupa nitril. Prin protonarea intermediarului rezultă tautomerul amidei.

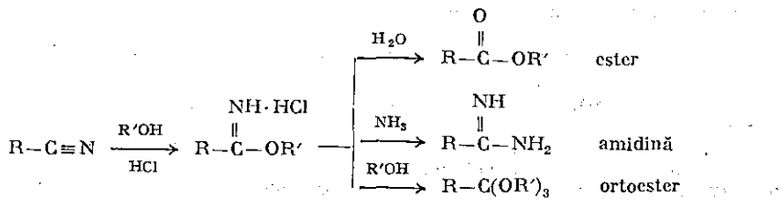


B. Reacția cu alcooli. Imino-eteri. Amidine

$$R{-}C{\equiv}N + CH_3OH \xrightarrow{HCl} R{-}C(=NH\cdot HCl){-}OCH_3 \xrightarrow{NH_3} R{-}C(=NH){-}NH_2$$

Iminoeter — Amidină

Nitrilii reacționează cu alcooli, în prezență de acid clorhidric anhidru, formînd imino-eteri, sub formă de clorhidrați. Imino-eterii sînt sensibili la apă, în prezența căreia se transformă în esteri. Prin tratare cu amoniac, iminoeterii trec în amidine; cu alcooli dau ortoesteri.



C. Reacții specifice acrilonitrilului. Reacția de cianoetilare

$$X{-}H + CH_2{=}CH{-}CN \longrightarrow X{-}CH_2{-}CH_2{-}CN$$

X–H = H_2O, H_2S, HHlg, HCN, ROH, R_2NH etc.

Acrilonitrilul adiționează ușor reactanți nucleofili formînd β-cianetilderivați; reacția poartă numele de reacție de cianoetilare.

$$H_2O + CH_2{=}CH{-}CN \longrightarrow O(CH_2CH_2CN)_2$$

$$H_2S + CH_2{=}CH{-}CN \longrightarrow S(CH_2CH_2CN)_2$$

$$ROH + CH_2{=}CH{-}CN \longrightarrow RO{-}CH_2CH_2CN$$

$$R_2NH + CH_2{=}CH{-}CN \longrightarrow R_2N{-}CH_2CH_2CN$$

Întrebări

- 27.1. Scrieți structurile electronice ale următorilor derivați funcționali ai grupei carboxil:
  a. clorură acidă, b. anhidridă, c. ester, d. amidă, e. hidrazidă, f. azidă, g. nitril.
- 27.2. Arătați metodele generale pentru sinteza derivaților funcționali de la întrebarea 27.1.
- 27.3. Reactivitatea față de apă a derivaților funcționali descrește în ordinea: cloruri acide > anhidride > esteri > amide. Explicați motivele acestei comportări.
- 27.4. Scrieți mecanismul reacției clorurii de benzoil cu următorii reactivi: a. CH_3OH, b. CH_3NH_2, c. C_6H_5ONa, d. $C_6H_6 + AlCl_3$.
- 27.5. Scrieți mecanismul general al esterificării cu metanol (și acid sulfuric) al acidului benzoic și al acidului mezitoic. Există vreo diferență? Explicați.
- 27.6. Arătați reacția care are loc la încălzirea stearatului de metil cu exces de etanol în prezență de cantități catalitice de etoxid de sodiu. Scrieți mecanismul acestei reacții.
- 27.7. Ce se obține la încălzirea tereftalatului de metil cu glicol și cantități catalitice de alcoxid? De ce se distilă din amestecul de reacție componentul cel mai volatil? Care este acesta?
- 27.8. Scrieți mecanismul hidrolizei acide și al celei bazice a benzoatului de metil.
  a. Trasați coordonatele reacțiilor în cele două cazuri.
  b. Arătați natura intermediarilor.
  c. Explicați reversibilitatea reacției în unul din cazuri și nereversibilitatea în celălalt caz.

● 27.9. Hidroliza esterilor poate avea loc prin rupere alchil-oxigen și prin rupere acil-oxigen. Arătați cum decurge hidroliza acidă a următorilor esteri : a. acetat de metil, b. acetat de terț-butil.

● 27.10. Avînd la dispoziție CO_2 și H_2O marcați cu ^{18}O propuneți metode potrivite pentru sinteza următorilor esteri marcați izotopic :

a. $CH_3-C(=^{18}O)-OCH_3$, b. $CH_3-C(=O)-^{18}OCH_3$, c. $CH_3-C(=^{18}O)-^{18}OCH_3$.

● 27.11. Dacă la hidroliza unui ester în apă marcată izotopic ($H_2{}^{18}O$) se obține alcool marcat izotopic, arătați care este mecanismul acestei hidrolize.

● 27.12. La esterificarea unui acid carboxilic constanta de echilibru, K, este 4.

Calculați cantitatea de alcool necesară (exprimată în moli pentru un mol de acid) pentru a esterifica 95% din acidul prezent. Se consideră ambii reactivi perfect anhidri și din reacție nu se îndepărtează apa formată.

● 27.13. Esterul terț-butilic al acidului 2,4,6-trimetilbenzoic (mezitoic) este hidrolizat mai repede cu hidroxid de sodiu decît esterul metilic al aceluiași acid. Viteza reacției de hidroliză nu variază cu concentrația bazei. Arătați care este mecanismul acestei hidrolize.

● 27.14. La hidroliza acetatului 3,5-dimetil-3-hexil optic activ, cu apă în cataliză acidă, se obține 3,5-dimetil-3-hexanol racemic sau optic activ?

● 27.15. Cum se obține industrial anhidrida acetică? Ce reacții au loc la tratarea anhidridei acetice cu următorii compuși :

a. $H_2O + H^+$, b. $(CH_3)_2NH$, c. C_2H_5OH, d. $C_3H_5OH + H^+$, e. NaH_3, f. $C_6H_6 + AlCl_3$

● 27.16. Cum se obține industrial anhidrida ftalică?

Ce reacții au loc la tratarea ei cu următorii compuși :

a. toluen + $AlCl_3$, b. CH_3OH, c. $CH_3OH + H^+$, d. NH_3 la 25° și 150°, e. glicerină, f. fenol + H^+ la cald.

● 27.17. Arătați cum se obțin următoarele amide :

a. formamidă, b. dimetilformamidă, c. acetamidă, d. benzamină, e. succinimidă, f. ftalimidă, g. maleinimidă.

● 27.18. Scrieți mecanismul formării unei amide din : a. clorură acidă, b. ester, c. acid carboxilic (la ce acizi este aplicabilă această metodă?).

● 27.19. Amida acidului stearic se obține din acid și amoniac în exces numai la temperatură înaltă (circa 200°). Scrieți mecanismul reacției și explicați.

● 27.20. Arătați etapele sintezei fibrei Nylon pornind de la ciclohexan. Discutați mecanismul de reacție la fiecare etapă.

● 27.21. Arătați etapele sintezei fibrei Capron pornind de la ciclohexan.

● 27.22. Prin condensarea acidului sebacic cu 1,6-diaminohexan se obține fibra sintetică Nylon (6, 10). Scrieți un fragment din această fibră.

● 27.23. Acidul ricinoleic $CH_3(CH_2)_5CHOHCH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$, servește ca materie primă pentru următorii compuși : heptanal (oenantol) + acid undecilenic ($CH_2=CH(CH_2)_8COOH$) și 2-octanol + acid sebacic ($HOOC(CH_2)_8COOH$).

a. Prin piroliză lentă (în vid) a acidului ricinoleic se obține heptanal și acid undecilenic.

b. Prin piroliza ricinoleatului de sodiu se obține acid sebacic și 2-octanol.

Explicați mecanismul celor două reacții.

● 27.24. Enumerați metodele generale pentru obținere de nitrili în seria alifatică și cea aromatică.

Propuneți metode pentru sinteza următorilor nitrili :

a. acetonitril, b. butironitril, c. nitrilul acidului ciclobutancarboxilic, d. dinitrilul acidului succinic, e. benzonitril, f. dinitrilul acidului ftalic, g, α-naftonitril.

● 27.25. Arătați reacțiile propionitrilului cu următorii reactivi :

a. $H_2O + NaOH$, b. $H_2O + H^+$, c. HCl apoi CH_3OH, d. CH_3MgBr apoi H_2O.

● 27.26. Cum se obține industrial acrilonitril? Arătați reacțiile acrilonitrilului cu următorii reactivi :

a. HCl, b. $NaNH_2$, c. $LiAlH_4$, d. ciclopentadienă.

● 27.27. Cum se obțin industrial următorii compuși :

a. HCN, b. NaCN, c. $NaNH_2$, d. Na_2CN_2

● 27.28. Din nitrili și alcooli, prin refluxare în soluție apoasă de acid sulfuric, se obțin amide substituite (reacție Ritter).

$$R-OH + R'-C\equiv N \xrightarrow{H^+} R-NH-CO-R'$$

Propuneți un mecanism pentru această reacție ținînd seama de faptul că în locul alcoolilor terțiari se pot utiliza alchenele corespunzătoare (izobutenă în loc de alcool butilic terțiar).

● 27.29. La reducerea cu $LiAlH_4$ a derivaților funcționali ai carboxilului se formează un intermediar de adiție tetraedric al ionului de hidrură la grupa C=O.

Scrieți intermediarii tetraedrici de la reducerea următorilor derivați funcționali : a. clorură acidă, b. ester, c. amidă. Explicați de ce se reduc mai ușor clorurile acide decît esterii iar aceștia mai ușor decît acizii. Explicați de ce amidele se reduc la amine primare și nu la alcooli și amoniac.

● 27.30. Explicați puterea de spălare a săpunurilor și a detergenților. Cîte tipuri de detergenți cunoașteți? Dați exemple.

● 27.31. Zaharina ($C_7H_4O_3NSNa$) este un compus cu gust dulce, utilizat în locul zahărului la bolnavii de diabet. Ea este sarea de sodiu a imidei acidului *orto*-sulfobenzoic. Scrieți formula zaharinei și propuneți o sinteză a acestui compus pornind de la toluen.

28. DERIVAȚI FUNCȚIONALI AI ACIDULUI CARBONIC

Acidul carbonic, H_2CO_3, nu poate fi izolat în stare pură. El există în soluția apoasă de bioxid de carbon, în echilibru cu CO_2 și ionii de bicarbonat și de carbonat.

$$O{=}C{=}O + H_2O \rightleftarrows O{=}C(OH)_2 \rightleftarrows HCO_3^- + H^+ \rightleftarrows CO_3^{2-} + 2\,H^+$$

$$K = 2\cdot 10^{-4} \qquad K_1 = 4{,}5\cdot 10^{-7} \qquad K_2 = 5{,}7\cdot 10^{-11}$$

Acidul carbonic formează săruri (bicarbonați și carbonați), cu caracterul chimic al substanțelor anorganice, și derivați funcționali covalenți, cu caracterul chimic al substanțelor organice.

Derivatii monofuncționali ai acidului carbonic nu sînt stabili; ei se descompun cu degajare de CO_2. Astfel, nu există în stare liberă o monoclorură, ClCOOH (acid cloroformic), o monoamidă H_2NCOOH (acid carbamic).

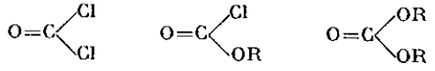
$$Cl{-}COOH \longrightarrow CO_2 + HCl$$

$$H_2N{-}COOH \longrightarrow CO_2 + NH_3$$

Sînt stabile unele săruri ale acidului carbamic (carbamați de ex. carbamatul de amoniu, $H_2N{-}COO^-\,NH_4^+$).

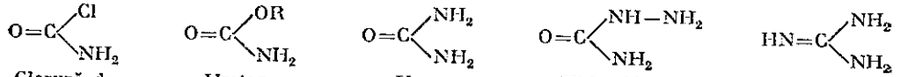
Derivați difuncționali ai acidului carbonic și tiocarbonic (cloruri, esteri, amide, nitrili) sînt substanțe stabile.

Derivați ai acidului carbonic:



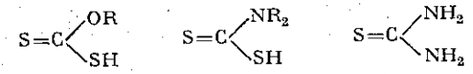
Fosgen — Cloroformiat — Carbonat

Derivați ai acidului carbamic:



Clorură de carbamil — Uretan — Uree — Hidrazidă-amidă Semicarbazidă — Guanidină

Derivați ai acizilor tio- și ditiocarbonici:



Xantogenați — Ditiocarbamați — Tiouree

Nitrili ai acizilor carbonici și tiocarbonici și ai derivaților lor:

$$HO{-}COOH \qquad H{-}O{-}C{\equiv}N \rightleftarrows O{=}C{=}N{-}H$$

Acid carbonic — Acid cianic — Acid izocianic

$$HS{-}COOH \qquad H{-}S{-}C{\equiv}N \rightleftarrows S{=}C{=}N{-}H$$

Acid tiocarbonic — Acid tiocianic — Acid izotiocianic

$$Cl{-}COOH \qquad Cl{-}C{\equiv}N$$

Acid clorocarbonic — Clorcian

$$H_2N{-}COOH \qquad H_2N{-}C{\equiv}N \rightleftarrows HN{=}C{=}NH$$

Acid carbamic — Cianamidă — Carbodiimidă

28.1. CLORURI, ESTERI ȘI AMIDE ALE ACIDULUI CARBONIC

A. *Clorura acidului carbonic.* Fosgenul, $COCl_2$, diclorura acidului carbonic, se obține din oxid de carbon și clor la lumină sau la întunerec, la 125°, în prezență de cărbune activ.

$$CO + Cl_2 \longrightarrow COCl_2$$

Reacția oxidului de carbon cu clorul are mecanism homolitic înlănțuit.

Reacția de inițiere

$$Cl_2 \longrightarrow 2\,Cl\cdot$$

Reacții de propagare

$$Cl\cdot + CO \longrightarrow ClCO\cdot$$

$$ClCO\cdot + Cl_2 \longrightarrow ClCOCl + Cl\cdot$$

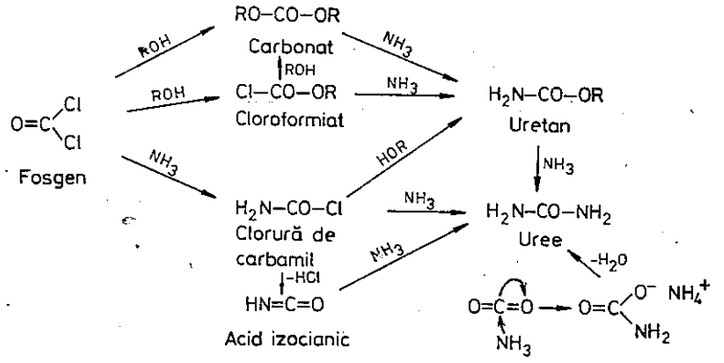
Reacții de întrerupere

$$ClCO\cdot + Cl\cdot \longrightarrow CO + Cl_2$$

Fosgenul este gaz la temperatura ambiantă, p.f. 7,6° și p.t. −128°, ușor lichefiabil; are miros slab de fîn umed.

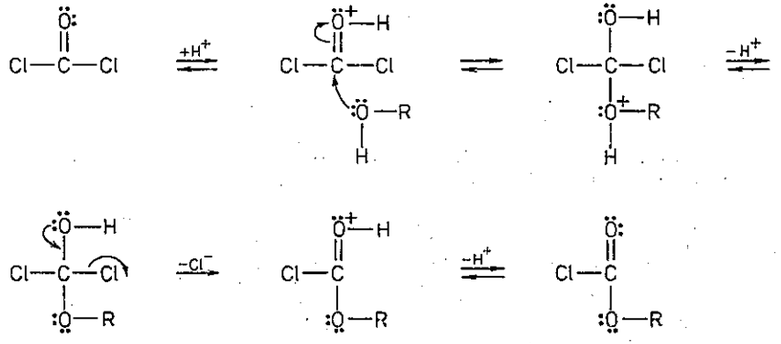
Fosgenul este toxic cu acțiune cumulativă. Efectul produs prin inhalare de cantități mici timp îndelungat este același ca la inhalarea unei concentrații mari, timp scurt. El atacă mucoasele plămînului făcîndu-le permeabile pentru serul sanguin, provocînd edem pulmonar. Toxicele resorbtive de tipul HCN, CO au efect fulgerător în anumite concentrații (prin blocarea centrilor respiratori centrali și celulari); organismul poate însă suporta timp îndelungat concentrații mici (deoarece organismul are putere de detoxifiere).

Fosgenul are caracterul chimic general al clorurilor acide. Reacţionează cu reactanţi nucleofili (H_2O, ROH, NH_3, amine) dînd derivaţi funcţionali ai acidului carbonic (v. schema de mai jos).

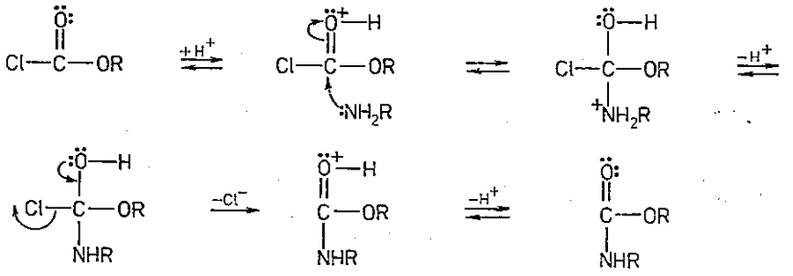


Substituţia atomilor de clor din fosgen are loc în două etape succesive. Prin înlocuirea primului atom de clor rezultă compuşi cu caracter de cloruri acide (cloruri ale unor acizi ipotetici). De ex. la tratare cu alcooli se obţin cloroformiaţi, iar prin reacţie cu amoniac sau amine rezultă cloruri de carbamil. Substituţia celui de-al doilea atom de clor din fosgen, la tratarea cu exces de reactant, este de fapt reacţia clorurilor acide formate în prima etapă. Deoarece aceste cloruri sînt stabile şi izolabile, prin alegerea condiţiilor de reacţie şi a reactanţilor se pot obţine compuşi în care cei doi atomi de clor din fosgen sînt înlocuiţi cu nucleofili diferiţi.

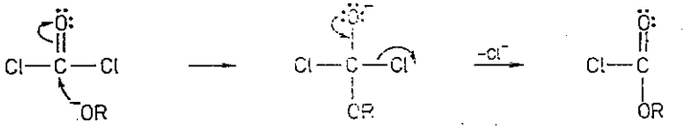
Mecanismul general al substituţiei este analog cu cel al substituţiei SN prin adiţie eliminare, caracteristic derivaţilor grupei carboxil. Adiţia nucleofilului (H_2O, ROH, NH_3, RNH_2, R_2NH) are loc în cataliză acidă; acidul este adăugat ca atare sub forma de clorhidraţi de amine terţiare, sau provine prin hidroliza fosgenului, în prezenţa urmelor de umezeală. În aceste condiţii reactantul nucleofil atacă grupa carbonil protonată; eliminarea de hidracid (respectiv de ioni Cl^- şi H^+) are loc în intermediarul de adiţie.



Din cloroformiat şi amine se obţin uretani. Substituţia halogenului are loc tot prin adiţie-eliminare, în cataliză acidă.



În prezenţă de baze (HO^-, RO^-, ArO^-) substituţia nucleofilă are loc prin atacul direct al bazei, nucleofil puternic, asupra grupei carbonil din fosgen.



B. *Cloroformiaţi.* Esterii acidului cloroformic (ipotetic) se obţin din fosgen şi alcooli. Ei sînt substanţe stabile, distilabile, cu caracter de cloruri acide. Reacţionează cu reactanţi nucleofili dînd derivaţi funcţionali ai acidului carbonic.

$$ROOC{-}Cl + ROH \longrightarrow \underset{\text{Carbonat}}{ROOC{-}OR} + HCl$$

$$ROOC{-}Cl + NH_3 \longrightarrow \underset{\text{Uretan}}{ROOC{-}NH_2} + HCl$$

C. *Cloruri ale acidului carbamic. Cloruri de carbamil şi izocianaţi.* În reacţia fosgenului cu amine primare sau secundare se obţin cloruri de carbamil. Clorurile de carbamil monosubstituite elimină, la cald, acid clorhidric trecînd în izocianaţi (esteri ai acidului izocianic, v. § 28.3.A). La rece izocianaţii adiţionează acidul clorhidric dînd clorura de carbamil respectivă.

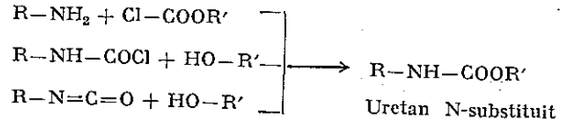
$$R{-}NH_2 + Cl{-}CO{-}Cl \longrightarrow R{-}NH{-}CO{-}Cl \underset{}{\overset{-HCl}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Izocianat}}{R{-}N{=}C{=}O}$$

$$R_2NH + Cl{-}CO{-}Cl \longrightarrow \underset{\text{Cloruri de carbamil}}{R_2N{-}CO{-}Cl}$$

Clorurile de carbamil disubstituite sînt stabile (lichide distilabile sau substanţe solide).

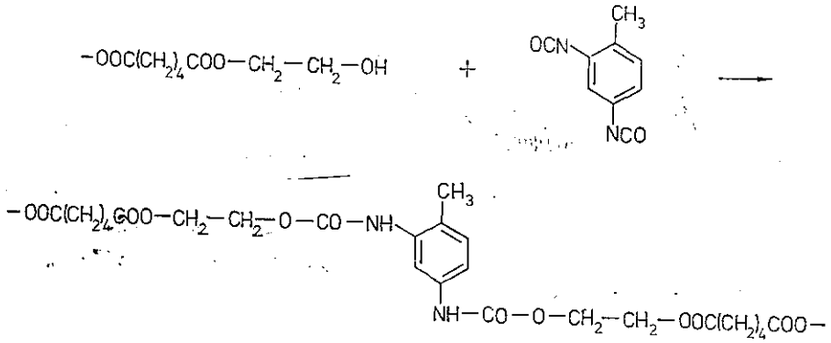
Clorurile de carbamil dau reacţiile caracteristice clorurilor acide (cu alcooli dau uretani, cu amine dau derivaţi ai ureei; v. mai departe).

D. *Esteri ai acidului carbamic. Uretani.* Uretanii se pot obține pornind de la fosgen prin următoarele variante:



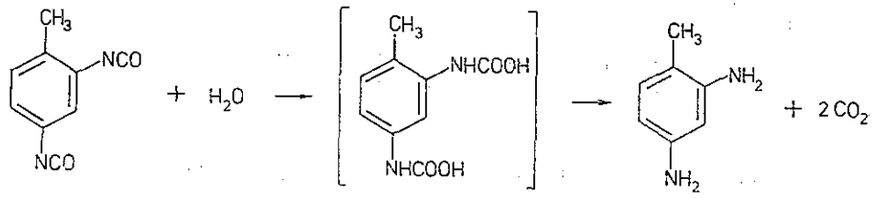
Uretanii au proprietățile amidelor. Ei au caracter neutru din punct de vedere chimic. Numeroși uretani sînt substanțe cristalizate; unii reprezentanți sînt utilizați ca medicamente hipnotice.

Poliuretani. Poliesterii macromoleculari ai acidului adipic cu glicol (cu mase moleculare 1 000—2 000) dau la tratare cu cantități controlate de diizocianați aromatici compuși macromoleculari cu structuri de uretani. Diizocianatul utilizat cel mai frecvent este 2,4-tolildiizocianatul.



O caracteristică a acestor compuși macromoleculari este structura spongioasă (spumă de poliuretan); se utilizează, între altele, ca material izolant termic.

Structura de „spumă" se realizează prin adăugarea unei cantități controlate de apă în masa supusă polimerizării. Apa reacționează cu diizocianatul dînd acidul carbamic, instabil care se descompune cu degajare de CO_2; acesta rămîne în masa de reacție producînd goluri și creînd astfel masa spongioasă.

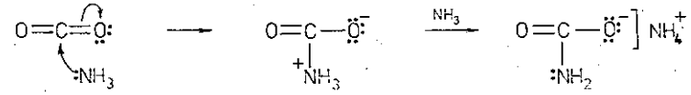


E. *Amidele acidului carbamic.* Diamida acidului carbonic, ureea sau carbamida, $H_2N–CO–NH_2$, este reprezentantul fundamental al clasei.

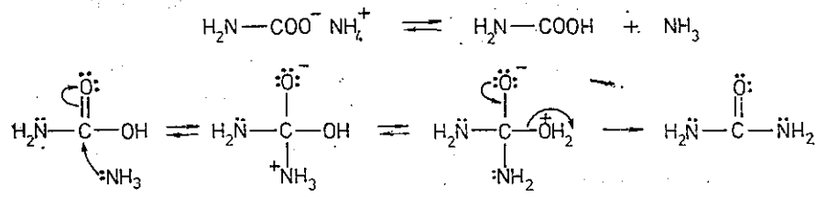
Ureea se obține industrial în cantități mari, pe o singură cale și anume prin reacția bioxidului de carbon cu amoniacul, la 125°, în vas închis sub presiune.

$$O=C=O + 2\ NH_3 \longrightarrow H_2N–CO–NH_2$$

Formarea ureei din bioxid de carbon și amoniac are ca intermediar carbamatul de amoniu. Acesta ia naștere prin adiția amoniacului la grupa carbonil a moleculei de bioxid de carbon.



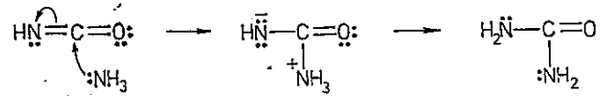
Eliminarea apei din carbamatul de amoniu implică o nouă adiție de NH_3 și eliminarea apei din intermediarul de adiție.



Ureea se obține și prin izomerizarea cianatului de amoniu la încălzire în soluție apoasă (Wöhler, 1828).

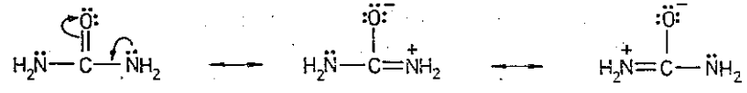
$$NCO^- NH_4^+ \longrightarrow H_2N–CO–NH_2$$

Echilibrul în această reacție este deplasat spre dreapta (95%). Reacția are loc între acidul izocianic, NH=C=O, și amoniacul rezultat prin disocierea cianatului de amoniu.



Structură. Proprietăți. Ureea formează cristale incolore, cu p.t. 133°, solubile în apă, insolubile în dizolvanți organici.

Ureea are o moleculă plană, cu distanța C—O de 1,26 Å iar distanțele C—N egale între ele, de 1,33 Å; unghiurile NCO și NCN sînt apropiate de 120°. Ca și în amidele acizilor carboxilici, în uree există o conjugare între electronii neparticipanți ai atomului de oxigen și electronii atomilor de azot. Datorită simetriei moleculei structurile limită cu sarcini despărțite sînt echivalente. Contribuția acestor structuri dipolare la starea reală este semnificativă (dipolmomentul ureei este mare, de 4,56 D).



Caracterul chimic al ureei este, ca și a altor amide, de bază extrem de slabă (practic neutră); formează săruri cu un echivalent de acid.

Prin hidroliza ureei (cu acizi sau cu baze) se formează bioxid de carbon și amoniac.

$$H_2N-CO-NH_2 + H_2O \longrightarrow H_2N-COOH + NH_3 \longrightarrow NH_3 + CO_2$$

Hidroliza ureei în prezența unei enzime ureeaza, servește la dozarea ureei în sînge (se dozează amoniacul format prin metode colorimetrice).

Prin tratare cu hipoclorit se formează CO_2, N_2 și H_2O. În același mod reacționează cu oxizi de azot.

$$H_2N-CO-NH_2 \xrightarrow{NaOCl} CO_2 + H_2N-NH_2 \longrightarrow N_2 + H_2O$$

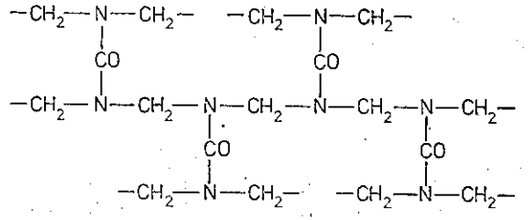
Prin încălzirea ureei peste punctul ei de topire (133°) se formează acid cianic; acesta poate polimeriza la acid cianuric (v. mai departe) sau reacționează cu ureea dînd biuret (diamida acidului imidodicarboxilic).

$$H_2N-CO-NH_2 \longrightarrow HN=C=O \longrightarrow \underset{\text{Biuret}}{H_2N-CO-NH-CO-NH_2}$$

Rășini de uree. Prin condensarea ureei cu formaldehidă, în soluție apoasă, se obține metilol și dimetiloluree.

$$\underset{\text{Metiloluree}}{H_2N-CO-NH-CH_2-OH} \qquad \underset{\text{Dimetiloluree}}{HO-CH_2-NH-CO-NH-CH_2-OH}$$

În cataliză bazică sau acidă se obțin rășini macromoleculare (rășini de uree sau rășini carbamidice) cu macromolecule tridimensionale, de tipul bachelitei.



Aducți ai hidrocarburilor cu uree. n-Alcanii superiori și acizii cu catene alifatice dau cu ureea produși de adiție cristalizați (*clatrați*).

În rețeaua cristalină a ureei există canale de formă hexagonală în care pot pătrunde catene liniare de hidrocarburi, acizi, alcooli superiori, dar nu pot pătrunde catene ramificate. Aducții cu uree se utilizează pentru separarea compușilor cu catene liniare de cei cu catene ramificate. După separarea cristalelor de clatrați de componentele ramificate, prin filtrare, clatrații se descompun prin dizolvarea ureei în apă.

Derivații substituiți ai ureei sînt intermediari importanți în numeroase sinteze de laborator sau industriale. Ei se obțin astfel:

a. Din acid cianic sau izocianați și amine

$$R-N=C=O + HNR_2 \longrightarrow R-NH-CO-NR_2$$

R=H, alchil, aril

Acidul cianic, alchil- și aril izocianații adiționează amoniac sau amine primare și secundare dînd derivați substituiți ai ureei. Pentru generarea acidului cianic, HN=C=O, instabil, se tratează cianatul de potasiu sau de amoniu cu clorhidratul aminei.

$$KNCO + CH_3-NH_2 \cdot HCl \longrightarrow HN=C=O + CH_3-NH_2 + KCl$$

$$HN=C=O + CH_3-NH_2 \longrightarrow H_2N-CO-NH-CH_3$$

Același produs se poate obține și din metilizocianat și amoniac. În acest caz sinteza pornește de la fosgen.

$$COCl_2 + CH_3-NH_2 \longrightarrow CH_3-NH-COCl \xrightarrow{-HCl} CH_3-N=C=O \xrightarrow{+NH_3}$$

$$\xrightarrow{+NH_3} CH_3-NH-CO-NH_2$$

Derivați disubstituiți simetric ai ureei se obțin direct din fosgen și aminele respective (intermediar se formează clorurile de carbamil sau izocianații respectivi).

$$C_6H_5-NH_2 + COCl_2 \longrightarrow C_6H_5-NHCOCl \longrightarrow C_6H_5-N=C=O \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_5NH-CO-NHC_6H_5$$

b. Prin reacții de transaminare

$$R-NH_2 + H_2NCONH_2 \longrightarrow R-NH-CO-NH_2 + NH_3$$

$$H_2N-NH_2 + H_2NCONH_2 \longrightarrow \underset{\text{Semicarbazidă}}{H_2N-NH-CO-NH_2}$$

Reacția se efectuează prin încălzirea ureei cu clorhidratul aminei, în soluție apoasă, la 100°.

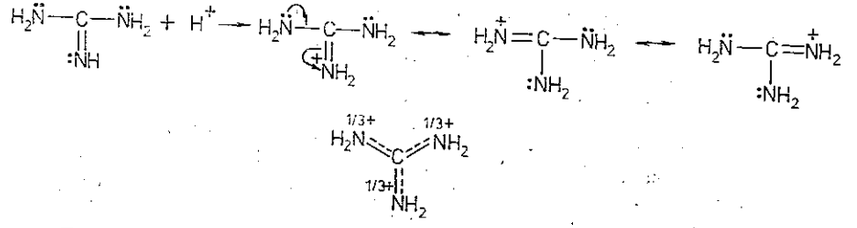
Guanidina este amidina acidului carbamic. Ea se obține, sub formă de săruri, prin tratarea cianamidei cu săruri de amoniu.

$$H_2N-C\equiv N + NH_4Cl \longrightarrow \underset{\underset{NH_2^+\ Cl^-}{\|}}{H_2N-C-NH_2} \longrightarrow \underset{\underset{NH}{\|}}{H_2N-C-NH_2}$$

Guanidină

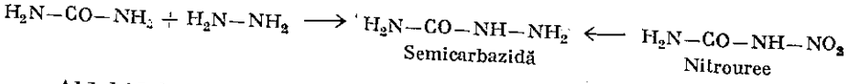
Guanidina este o bază monoacidă foarte tare (pK_a 14,29), de tăria hidroxizilor alcalini. Aceasta se datorează faptului că la fixarea unui proton

rezultă un cation conjugat simetric, cu conjugare izovalentă, deci extrem de stabil.



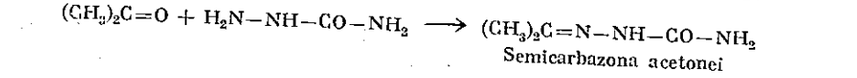
Din cauza aceasta fixarea unui al doilea proton nu mai este posibilă.

Semicarbazida este hidrazida acidului carbamic sau amidahidrazidă a acidului carbonic, $H_2N-NH-CO-NH_2$. Semicarbazida se obţine din uree şi hidrazină sau din nitrouree prin reducere electrolitică.



Semicarbazidă — Nitrouree

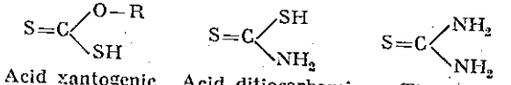
Aldehidele şi cetonele dau cu semicarbazida compuşi frumos cristalizaţi care servesc la caracterizarea lor şi uneori la izolarea lor.



Semicarbazona acetonei

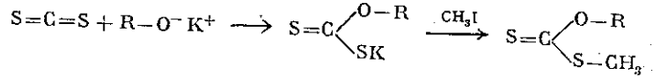
28.2. DERIVAŢI AI ACIZILOR TIOCARBONICI

Analogii acidului carbonic în care atomii de oxigen sînt înlocuiţi cu atomi de sulf sînt, ca şi acidul carbonic, substanţe nestabile în stare liberă. Se cunosc derivaţi organici ai acestor acizi. Vor fi menţionate numai două clase: esterii acidului ditiocarbonic numit şi acid xantogenic (xantos, galben, de la culoarea galbenă a sărurilor) şi derivaţii acidului ditiocarbamic (ditiocarbamaţii); tioureea poate fi considerată ca diamida acestor acizi.

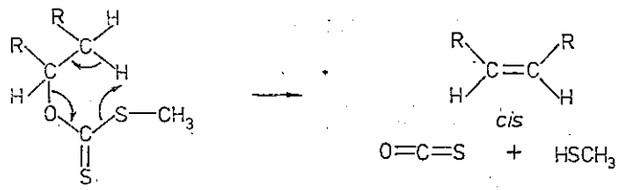


Acid xantogenic — Acid ditiocarbamic — Tiouree

A. *Xantogenaţi.* Esterii acidului ditiocarbonic (acid xantogenic) se obţin din sulfură de carbon şi alcoxid de sodiu sau de potasiu, sub formă de săruri. Prin tratarea sărurilor cu halogenuri de alchil se obţin diesteri



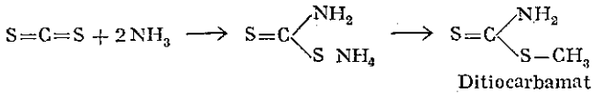
(xantogenaţi de alchil). Descompunerea termică a xantogenaţilor de alchil constituie o metodă preparativă pentru a obţine *cis*-alchene (metoda Ciugaev). Reacţia decurge printr-un intermediar ciclic.



cis

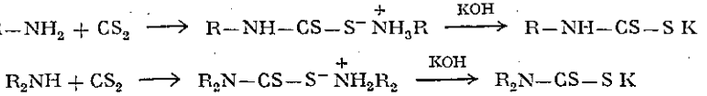
Xantogenatul de etil, C_2H_5OCSSK, ca sare de potasiu, serveşte la flotarea minereurilor; xantogenatul de celuloză (v. § 34.4.1) este un intermediar la fabricarea mătăsii artificiale.

B. *Ditiocarbamaţi.* Monoamida acidului ditiocarbonic, acidul ditiocarbamic, se poate izola la temperaturi sub 20°. Se obţine din sulfură de carbon şi amoniac (sub forma sării de amoniu).



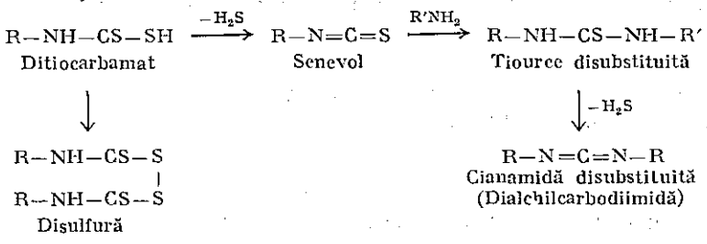
Ditiocarbamat
Ditiouretan

Prin reacţia sulfurii de carbon cu amine primare şi secundare se obţin ditiocarbamaţi N-substituiţi sub forma de săruri cu amina respectivă; în prezenţa unui mol de hidroxid alcalin se obţin sărurile cu metalul alcalin.



Sărurile de zinc sau de fer ale ditiocarbamaţilor au proprietăţi fungicide. Dimetilditiocarbamatul de zinc este utilizat la combaterea bolilor pomilor fructiferi, provocate de ciuperci parazite (la meri), sau la combaterea manei la viţa de vie (ca înlocuitor al sulfatului de cupru).

N-Alchilditiocarbamaţii dau prin eliminare de H_2S (în prezenţă de săruri de plumb) esteri ai acidului izotiocianic numiţi senevoli. Prin oxidare se obţin disulfuri (tiuram disulfuri).



Ditiocarbamat — Senevol — Tiouree disubstituită

Disulfură

Cianamidă disubstituită
(Dialchilcarbodiimidă)

Disulfura de tetrametiltiuram, $(CH_3)_2N-CS-S-S-CS-N(CH_3)_2$, servește ca accelerator la vulcanizarea cauciucului.

C. *Tioureea.* Tioureea sau tiocarbamida, $H_2N-CS-NH_2$, se obține prin izomerizarea tiocianatului de amoniu.

$$NH_4^+ SCN^- \rightleftarrows H_2N-CS-NH_2$$

Spre deosebire de sinteza Wöhler a ureei din cianat de amoniu, în cazul tiocianatului de amoniu, echilibrul reacției este deplasat spre stînga; se formează numai 25% tiouree în amestec. Pentru deplasarea echilibrului și izolarea tioureei (care are aceeași solubilitate în apă ca și tiocianatul) se tratează amestecul cu tetraclorură de carbon. Tioureea formează cu tetraclorura un aduct insolubil în apă (E. Ciorănescu, A. Bucur, M. Măxim, 1950).

Tioureea formează aducți cu molecule mici și hidrocarburi ramificate, spre deosebire de uree care formează compuși de incluziune cu catene liniare lungi.

Tioureea se mai obține din cianamidă și hidrogen sulfurat.

$$H_2N-C\equiv N + H_2S \longrightarrow H_2N-CS-NH_2$$

Derivații substituiți ai tioureei se obțin, ca și cei ai ureei, prin adiția aminelor la izotiocianați.

$$R-N=C=S + H_2N-Ar \longrightarrow R-NH-CS-NH-Ar$$

$$Ar-N=C=S + H_2N-Ar \longrightarrow Ar-NH-CS-NH-Ar$$

Prin eliminare de H_2S (cu oxid de plumb sau mercur) se obține cianamidă substituită.

$$R-N=C=S + H_3N \longrightarrow R-NH-CS-NH_2 \xrightarrow{-H_2S} R-NH-C\equiv N$$

Tioureea reacționează cu halogenuri de alchil primar (reacție SN2) la atomul de sulf dînd săruri de S-alchilizotiuroniu. Structurile limită cu sarcini despărțite ale tioureei au o pondere mai pronunțată (spre deosebire de uree).

$$H_2N-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-NH_2 \leftrightarrow H_2N=\overset{\overset{S^-}{|}}{C}-NH_2 \xrightarrow{CH_3-I} \underset{\text{Sare de izotiuroniu}}{H_2N=\overset{\overset{S-CH_3\ I^-}{|}}{C}-NH_2} \longrightarrow \underset{\text{S-Alchilizotiouree}}{HN=\overset{\overset{S-CH_3}{|}}{C}-NH_2}$$

Despre reacția sărurilor de izotiuroniu cu baze v. § 21.2.2.C.

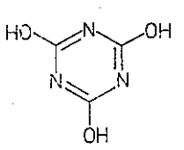
28.3. NITRILI ȘI IMIDE ALE ACIZILOR CARBONIC, TIOCARBONIC ȘI CARBAMIC

Acidul cianic și *izocianic* sînt cele două forme tautomere ale nitrilului acidului carbonic. Transformarea unui tautomer în celălalt are loc,

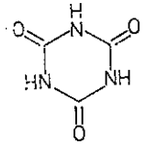
ca și în alte cazuri, prin intermediul anionului ambident comun celor două forme.

$$\underset{\text{Acid cianic}}{HO-C\equiv N} \rightleftarrows \underset{\text{Cianat = izocianat anion ambident}}{^-:\ddot{O}-C\equiv N:} \leftrightarrow \underset{\text{Acid izocianic}}{\ddot{O}=C=\ddot{N}:^-} \rightleftarrows O=C=NH$$

Acidul cianic, respectiv izocianic, se formează la descompunerea termică a ureei. În absență de substanțe cu care să reacționeze, acidul cianic se polimerizează. La temperatură joasă (zero grade) se obține un polimer liniar, ciamelida (pulbere amorfă), iar la temperatură mai ridicată (aprox. 133°, la punctul de topire al ureei) se obține un trimer ciclic, acidul cianuric, tautomer cu acidul izocianuric (cele două forme tautomere nu sînt izolabile ca atare dar se cunosc derivați).



Acid cianuric



Acid izocianuric

Derivații O-alchilați ai acidului cianic se obțin din clorcian și alcoxid de sodiu.

$$R-ONa + Cl-C\equiv N \longrightarrow R-O-C\equiv N$$

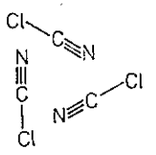
Derivații N-alchilați și N-arilați se obțin din amine primare și fosgen.

$$C_6H_5-NH_2 + COCl_2 \longrightarrow \underset{\text{Clorură de fenilcarbamil}}{C_6H_5-NH-COCl} \longrightarrow \underset{\text{Fenilizocianat}}{C_6H_5-N=C=O}$$

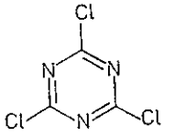
Clorcianul, ClCN, poate fi considerat ca fiind clorura acidului cianic. El se obține din cianură (sau acid cianhidric) și clor.

$$NaCN + Cl_2 \longrightarrow Cl-CN + NaCl$$

Clorcianul este un gaz (p.f. +15°), toxic și lacrimogen, care la păstrare la rece se trimerizează formînd clorura de cianuril (2,4,6-triclortriazina), utilizată în sinteze de medicamente, ierbicide și coloranți. Atomii de clor din clorura de cianuril pot fi înlocuiți pe rînd cu nucleofili (grupe amino, alcoxi, azido, mercapto).



Clorcian



Clorură de cianuril

Acidul tiocianic (sulfocianic sau rodanhidric) este tautomer cu acidul izotiocianic.

$$\underset{\text{Acid tiocianic}}{HS-C\equiv N} \rightleftarrows \underset{\text{Tiocianat anion ambident}}{{}^{-}S-C\equiv N \leftrightarrow S=C=N^{-}} \rightleftarrows \underset{\text{Acid izotiocianic}}{S=C=NH}$$

Cei doi tautomeri nu sînt izolabili dar se cunosc derivaţi ai ambelor forme. Esterii acidului tiocianic se obţin la tratarea tiocianatului de potasiu cu halogenuri de alchil primar (reacţie SN2 a ionului ambident de tiocianat cu compusul halogenat; reacţionează atomul de sulf, mai nucleofil decît atomul de azot).

$$^{-}N=C=S \leftrightarrow N\equiv C-S^{-} + CH_3-I \longrightarrow N\equiv C-S-CH_3 + I^{-}$$

Esterii acidului izotiocianic, numiţi senevoli, se obţin din amine primare şi sulfură de carbon şi descompunerea ditiocarbamatului format în prima etapă.

$$2\ R-NH_2 + CS_2 \longrightarrow R-NH-CS-S^{-}\ \overset{+}{N}H_3-R \longrightarrow \underset{\text{Senevol}}{R-N=C=S}$$

Cianamida, ca toţi compuşii din această serie, prezintă fenomenul de tautomerie.

$$\underset{\text{Cianamidă}}{H_2N-C\equiv N} \rightleftarrows \underset{\text{Carbodiimidă}}{HN=C=NH}$$

Tautomerii nu se pot izola dar se cunosc derivaţi substituiţi ai ambelor forme.

Cianamida se obţine din cianamidă de calciu sau de sodiu prin tratare cu acizi minerali.

$$CaCN_2 + H_2SO_4 \longrightarrow H_2N-C\equiv N + CaSO_4$$

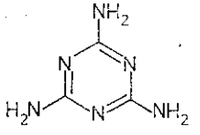
Cianamida de calciu se obţine industrial din carbură de calciu şi azotul din aer, la 800° (procedeul Frank şi Caro, 1898).

$$CaC_2 + N_2 \longrightarrow C + CaCN_2$$

Despre obţinerea cianamidei de sodiu v. § 27.6.4.

Cianamida se dimerizează, la punctul de topire, formînd cianguanidină sau diciandiamidă; la temperatură înaltă, cianamida trece în trimerul ciclic, melamina.

$$H_2N-C\equiv N + H_2N-C\equiv N \longrightarrow \underset{\text{Cianguanidină}}{H_2N-\overset{\overset{NH}{\|}}{C}-NH-C\equiv N}$$



Melamină

Derivaţii alchilaţi ai cianamidei se obţin din clorcian şi amine.

$$R-NH_2 + Cl-C\equiv N \longrightarrow R-NH-C\equiv N + HCl$$

Derivaţii dialchilaţi simetric (carbodiimide) se obţin din derivaţi ai tioureei, prin eliminare de H_2S.

$$R-NH-CS-NH-R \xrightarrow[-H_2S]{HgO} R-N=C=N-R$$

Pe această cale se obţine din diciclohexiltiouree, diciclohexilcarbodiimida, reactiv utilizat în sinteze organice variate ca agent de condensare pentru eliminarea apei (v. sinteze de peptide, § 33.2.3).

$$C_6H_{11}-NH-CS-NH-C_6H_{11} \longrightarrow \underset{\text{Diciclohexilcarbodiimidă (DCC)}}{C_6H_{11}-N=C=N-C_6H_{11}}$$

Întrebări

● 28.1. Daţi denumirile următorilor derivaţi ai acidului carbonic:
a. $ClCOOCH(CH_3)_2$, b. $ClCOOC_6H_5$, c. $CO(OCH_3)_2$, d. $H_2NCONHCH_3$, e. $C_6H_5NHCONHCH(CH_3)_2$, f. H_2NCOCl, g. $(CH_3)_2NCOCl$, h. $C_6H_5N=C=O$, i. NH_4NCO, j. $C_6H_5N=C=S$, k. $C_6H_5NHCSNHC_6H_5$, l. H_2NCSNH_2, m. NH_4SCN, n. H_2NCN, o. $CH_3N=C=NCH_3$, p. CH_3OCN, r. $H_2NC(NH_2)=NH$, s. $NH=C=NH$, t. $CH_3NHC(NH_2)=NH$.

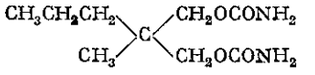
a. Scrieţi formulele electronice ale compuşilor de mai sus. Arătaţi conjugarea din grupările respective.

b. Arătaţi care din compuşii de mai sus sînt derivaţi ai unor compuşi cu forme tautomere; scrieţi formele tautomere şi anionii lor.

● 28.2. Arătaţi cum se obţin din fosgen următorii compuşi:
a. CH_3OCOCl, b. $(CH_3O)_2CO$, c. CH_3OCONH_2, d. $C_2H_5OCONHC_6H_5$, e. H_2NCONH_2, f. $(CH_3)_2NCOCl$, g. $C_6H_5N=C=O$, h. $C_6H_5NHCONHC_6H_5$.

● 28.3. Din clasa carbamaţilor fac parte insecticide importante. Unul din insecticidele carbamice este N-metilcarbamatul de α-naftil, $C_{10}H_7OCONHCH_3$. Propuneţi două variante pentru sinteza acestui compus, utilizînd α-naftol, fosgen şi metilamină.

● 28.4. Un medicament (meprobamat) cu acţiune sedativă şi tranchilizantă este carbamatul cu următoarea formulă:



Propuneţi o sinteză a acestui compus pornind de la ester malonic şi reactivii necesari. Arătaţi etapele sintezei şi mecanismul reacţiilor implicate.

● 28.5. Care este metoda industrială pentru sinteza ureei? Discutaţi mecanismul ei. Care este metoda istorică de sinteză a ureei?

● 28.6. Arătaţi care este metoda de sinteză a tioureei.

● 28.7. Scrieţi formula unui poliuretan. Prin ce proprietăţi diferă de alţi compuşi macromoleculari?

● 28.8. Arătaţi reacţiile izocianatului de fenil cu următorii compuşi: a. metilamina, b. anilina, c. alcoolul benzilic, d. ciclohexanolul.

● 28.9. Scrieţi produşii celor două etape ale reacţiei sulfurii de carbon cu următorii compuşi: a. CH_3ONa, C_2H_5I, b. 2-butanol + NaOH, CH_3I, încălzire, c. $(CH_3)_2NH$ (doi moli), d. $(CH_3)_2NH$ + NaOH, e. $C_6H_5NH_2$ (doi moli), încălzire cu PbO.

● 28.10. Arătaţi de ce este guanidina mai bazică decît metilguanidina.

● 28.11. Cum se obține diciclohexilcarbodiimida? Scrieți produșii următoarelor reacții efectuate în prezență de diciclohexilcarbodiimidă (DCC):

a. $RCOOH + H_2N-R' \xrightarrow{DCC} ?$

b. $RCOOH + HOC_6H_5 \xrightarrow{DCC} ?$

c. $RCONH_2 \xrightarrow{DCC} ?$

● 28.12. Scrieți formele tautomere ale acizilor a. cianic, b. tiocianic, c. cianuric.

● 28.13. Cum se obține clorcian? Care este formula trimerului? Cum se numește trimerul și cum reacționează cu etilamina?

● 28.14. Scrieți tautomerii cianamidei. Care este formula dimerului cianamidei și cum se numește? Ce caracter chimic are dimerul?

● 28.15. Arătați cum se distinge prin spectre IR și RMN între următorii compuși: a. $CH_3NHCOOC_2H_5$ și $C_2H_5NHCOOCH_3$, b. $CH_3N=C=O$ și $CH_3OC\equiv N$, c. N-metiluree și O-metilizouree.

29. ACIZI CARBONILICI

29.1. ACIZI α-CARBONILICI

Cei mai simpli reprezentanți ai clasei se numesc:

OHC—COOH	$CH_3-CO-COOH$	HOOC—CO—COOH
Acid glioxilic	Acid piruvic	Acid mezoxalic

Acidul glioxilic se găsește în natură în fructe necoapte (mere, struguri etc.). Este stabil sub formă de hidrat (p.t. 98°), $HOOC-CH(OH)_2$.

Acidul piruvic (p.t. 13,5°, p.f. 165°/760 mm) se găsește în toate celulele vii, deoarece este un intermediar cheie în transformările biochimice ale hidraților de carbon și în sintezele biochimice ale acizilor grași și ale aminoacizilor.

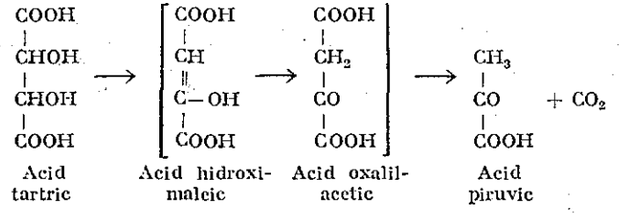
Cele mai importante reacții ale acidului piruvic sînt reacțiile enzimatice. Astfel, sub influența carboxilazei din drojdia de bere, acidul piruvic se decarboxilează și trece în acetaldehidă; sub influența altei carboxilaze, din țesuturile animale, acidul piruvic se carboxilează dînd acid oxalilacetic.

$$CH_3-CO-COOH \longrightarrow CH_3-CHO + CO_2$$

$$HOOC-CO-CH_3 + CO_2 \longrightarrow \underset{\text{Acid oxalilacetic}}{HOOC-CO-CH_2-COOH}$$

Despre transformarea enzimatică a acidului piruvic în *acid acetic activat*, respectiv în acetilcoenzimă A, v. § 29.4.

Acidul piruvic se obține în laborator din acid tartric prin deshidratare în prezență de sulfat acid de potasiu.



Acid tartric — Acid hidroximaleic — Acid oxalilacetic — Acid piruvic

Acidul α-cetoglutaric, $HOOC-CO-CH_2-CH_2-COOH$, este o componentă esențială în ciclul de oxidare al hidraților de carbon (v. ciclul acidului citric, § 34.2.5) și în sinteza de aminoacizi (v. § 33.1.6).

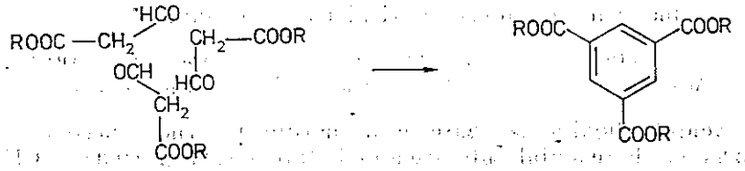
29.2. ACIZI β-CARBONILICI

Cei mai simpli reprezentanţi din clasa acizilor β-carbonilici se numesc:

$OHC-CH_2-COOH$	$CH_3-CO-CH_2-COOH$	$HOOC-CO-CH_2-COOH$
Acid formilacetic	Acid acetilacetic	Acid oxalilacetic

Spre deosebire de acizii α-carbonilici care sînt compuşi izolabili, relativ stabili, acizii β-cetonici sînt instabili, uneori neizolabili.

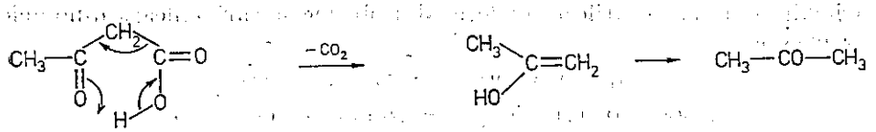
Acidul formilacetic nu este izolabil. Grupele CH_2 şi CHO foarte reactive se condensează între ele dînd acid trimesic.



Acidul acetilacetic (cristale cu p.t. 36—37°) se descompune, spontan sau la uşoară încălzire, în acetonă şi bioxid de carbon.

$$CH_3-CO-CH_2-COOH \longrightarrow CH_3-CO-CH_3 + CO_2$$

Decarboxilarea decurge printr-un proces intramolecular ducînd la enolul acetonei care, evident, trece rapid în forma carbonilică.



Acidul oxalilacetic şi alţi acizi β-cetonici sînt mai stabili, izolabili.

Acizii β-cetonici apar în natură în cursul transformărilor biochimice din organismele vii. Acidul acetilacetic este un intermediar normal în degradarea oxidativă a acizilor din grăsimi (sub formă de acetoacetil-coenzimă A) precum şi în etapele de sinteză ale acestor acizi (v. mai departe).

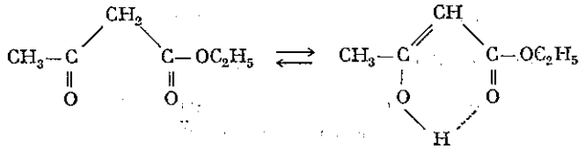
În boala numită diabet se acumulează în singe acid acetilacetic (care se decarboxilează şi se elimină prin urină sub formă de acetonă, acetonurie) şi glucoză (glucozurie). Acidul acetilacetic provine în acest caz printr-o dereglare a procesului de oxidare a acizilor graşi combinată cu dereglarea procesului de degradare a glicogenului (polizaharida de rezervă a organismului animal, v. § 34.4.3), care provoacă acumularea de glucoză.

29.3. ESTERI β-CETONICI

Spre deosebire de acizi, esterii β-cetonici sînt substanţe stabile, izolabile.

29.3.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

Esterul acetilacetic (esterul etilic al acidului 3-butanonoic), termenul reprezentativ al clasei esterilor β-cetonici, este un amestec, la echilibru, al formei cetonice (93%) cu forma enolică (7%).



Tautomer cetonic Tautomer enolic

Forma enolică este stabilizată prin conjugarea legăturii duble C=C cu grupa C=O din COOR precum şi prin legătura de hidrogen dintre grupa OH enolică şi carbonilul grupei COOR.

Cei doi tautomeri se disting prin semnale diferite în spectrul RMN şi absorbţii caracteristice în spectrul IR. În cazul esterului acetilacetic tautomerul cetonic prezintă în spectrul RMN semnalul protonilor α-CH_2 la δ 3,32 ppm, dezecranaţi din cauza vecinătăţii celor două grupe acidifiante CO şi COOR. În spectrul infraroşu apar două absorbţii $\nu_{C=O}$ la 1 738 cm^{-1} (COOR) şi 1 717 (CO din poziţia β). Tautomerul enolic prezintă în spectrul RMN un semnal caracteristic protonului olefinic la δ 4,88 ppm; în spectrul IR frecvenţa ν_{CO} a carbonilului esteric asociat scade la 1 668 cm^{-1} şi $\nu_{C=C}$ dă absorbţie la 1 640 cm^{-1}. În spectrul UV, tautomerul enolic are o absorbţie la 270 nm (ε 12 000).

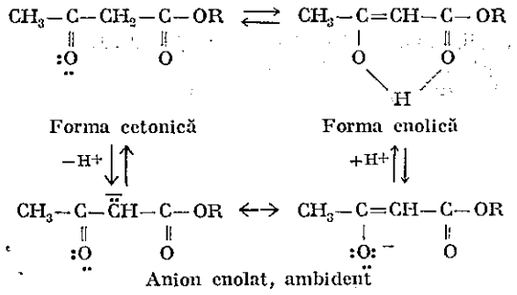
Esterul acetilacetic are caracter acid (pK_a 11) mai pronunţat decît esterul malonic (pK_a 13) dar mai slab decît 1,3-dicetonele (pK_a 9). Forma cetonică, cu hidrogenul α acidifiat de grupele CO şi COOR, este un pseudoacid. Ea ionizează mai încet decît forma enolică, în care hidrogenul enolic are caracter de acid adevărat. În schimb, forma cetonică este termodinamic mai stabilă decît cea enolică.

Cele două forme pot fi obţinute în stare pură. Forma cetonică (cristale, p.t. —39°, p.f. 40—41/2 mm) se separă din amestecul de echilibru prin răcire la —78°; în stare pură se poate conserva un timp relativ lung. Forma enolică (lichid, p.f. 39—40°/2 mm) se formează la punerea în libertate a esterului acetilacetic din combinaţia sa sodată, prin tratare cu acid clorhidric gazos, la —78°.

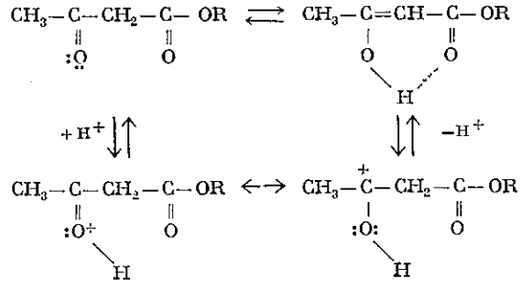
Cei doi tautomeri se transformă în amestecul de echilibru cu mare iuţeală, în prezenţă de catalizatori bazici şi în mai mică măsură, de catalizatori acizi. Pentru a se produce izomerizarea este suficientă bazicitatea sticlei de sodiu în care se face distilarea; sticla de cuarţ nu izomerizează.

În cataliză bazică atît forma cetonică cît şi forma enolică funcţionează ca acizi, cedînd un proton şi formînd ionul enolat conjugat, ambi-

dent, comun celor doi tautomeri. Anionul enolat poate reprimi protonul de la acidul conjugat al bazei, fie la oxigen fie la carbon.



În cataliză acidă, enolizarea formei cetonice are loc prin protonarea grupei carbonil și eliminarea unui proton din grupa CH_2. Prin adiția unui proton la legătura dublă din enol și expulzarea unui proton de la grupa OH rezultă tautomerul cetonic.



Conform unei reguli generale, la protonarea anionilor ambidenți se formează întotdeauna cu viteză mai mare tautomerul mai nestabil (reacție controlată cinetic); trecerea în tautomerul mai stabil, pînă la stabilirea unui echilibru (reacție de control termodinamic), are loc mai lent, în timp.

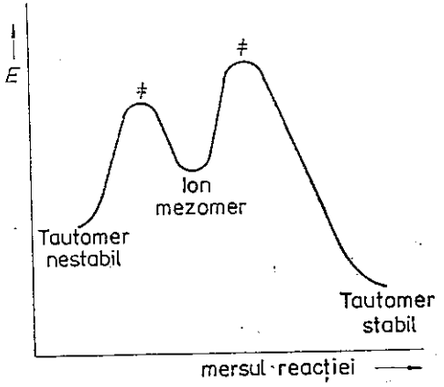


Fig. 29.1. — Coordonatele reacției de interconversie a doi tautomeri.

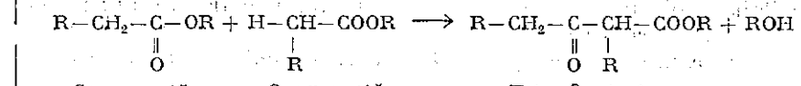
Faptul se explică prin diferențele ce există între energiile libere de activare (ΔG) ale stărilor de tranziție la trecerea anionului enolat în tautomerul enolic (nestabil) și cel cetonic (stabil) (fig. 29.1).

Forma enolică, din cauza legăturii de hidrogen chelatice, este mai puțin polară decît forma carbonilică. Deoarece solvenții nepolari favorizează formele nepolare, iar cei polari pe cele polare, procentul de enol, la echilibru, al esterului acetilacetic variază cu natura dizolvantului. Astfel, în soluție apoasă conținutul în enol este de 0,4%, în metanol 7%, în etanol 10,5%; în benzen procentul de enol crește la 16% iar în hexan la 46%.

β-Dicetonele (v. § 24.7.2) se comportă asemănător cu esterii β-cetonici; de aceea în cele ce urmează acești compuși vor fi tratați împreună.

29.3.2. SINTEZE DE ESTERI β-CETONICI

Condensarea Claisen

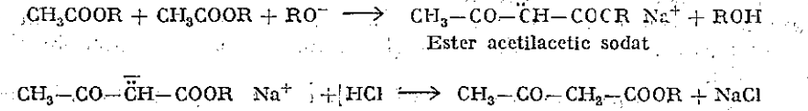


Condiții: un mol etoxid de sodiu, RONa

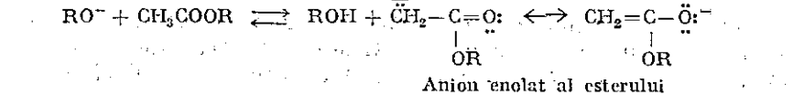
În forma generală, simplificată, condensarea Claisen constă în eliminarea unui mol de alcool între grupa COOR a unei molecule de ester (componenta esterică) și un atom de hidrogen α-CH_2 al celeilalte molecule de ester (componentă metilenică) cu formarea unui ester β-cetonic (Geuther, 1863; L. Claisen, 1877).

Participă la condensare Claisen esteri ai acizilor monocarboxilici și ai acizilor dicarboxilici care au grupe α-CH_2.

a. *Condensarea esterului acetic. Sinteza esterului acetilacetic.* Prin tratarea acetatului de etil (2 moli) cu etoxid de sodiu (1 mol) se obține combinația sodată a esterului acetilacetic (esterul acetilacetic sodat) din care, prin acidulare, se pune în libertate esterul acetilacetic (amestec de formă cetonică și formă enolică, în echilibru) (R = C_2H_5):



Mecanismul condensării Claisen implică patru etape:
1. Deprotonarea componentei metilenice



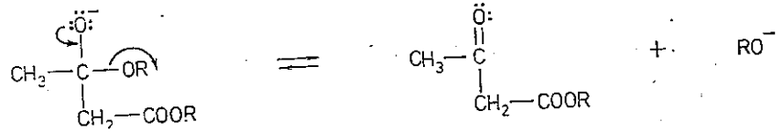
Hidrogenul α din esteri este slab acid (pK_a 25). Pentru extragerea acestui proton sînt necesare baze tari. Se utilizează, de obicei, alcoxidul de sodiu corespunzător esterului acetic utilizat în reacţie. Reacţia este reversibilă.

Ionul HO^- din hidroxidul de sodiu nu poate fi utilizat deoarece reacţionează cu grupa ester ireversibil (v. hidroliza bazică a esterilor, § 27.3.6.A). Ionul alcoxid, RO^-, reacţionează şi el cu grupa COOR (transesterificare), dar R fiind acelaşi nu se produce modificarea esterului.

2. Adiţia nucleofilă a anionului enolat la grupa COOR

Anionul enolat al esterului are caracter bazic şi nucleofil. Ca reactant nucleofil el se adiţionează la grupa carbonil din gruparea COOR a celeilalte molecule de ester, formînd un intermediar de adiţie tetraedric. Reacţia este reversibilă.

3. Eliminarea grupei RO^- din intermediarul de adiţie



În intermediarul tetraedric al adiţiei este deplasabilă grupa enolat adiţionată (reacţie reversibilă) sau grupa RO^- din gruparea COOR. Prin deplasarea grupei RO^- (motorul reacţiei fiind formarea grupei C=O) se formează esterul acetilacetic (forma carbonilică). Reacţia este reversibilă

4. Formarea combinaţiei sodate

$$CH_3-CO-CH_2-COOR + RO^- \longrightarrow CH_3-CO-\overline{C}H-COOR + ROH$$

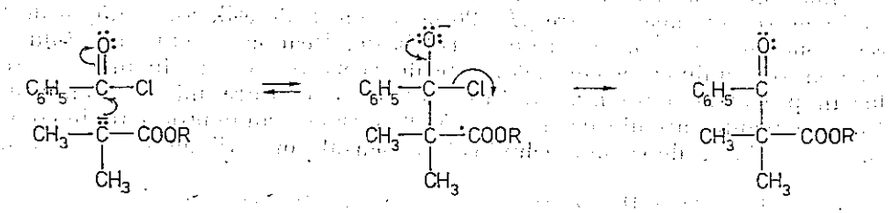
Esterul acetilacetic (pK_a 11) este un acid mai tare decît etanolul sau alt alcool (pK_a 16—17). Anionul RO^- ce ia naştere în etapa *3* (bază tare) deprotonează esterul acetilacetic format dînd naştere la esterul acetilacetic sodat şi alcool (acid mai slab decît esterul acetilacetic). Această etapă a reacţiei nu este reversibilă. Ea explică mersul procesului în sensul formării esterului β-cetonic sodat (bază mai slabă) şi a alcoolului (acid mai slab).

Reversibilitatea condensării Claisen. În prezenţă de cantităţi catalitice de alcoxid, în soluţii diluate de etanol, esterul acetilacetic suferă o decondensare ducînd la două molecule de ester acetic.

$$CH_3CO-CH_2COOC_2H_5 + C_2H_5OH \underset{C_2H_5OH}{\overset{C_2H_5O^-}{\rightleftharpoons}} 2\ CH_3COOC_2H_5$$

În acest caz au loc reacţiile în sens invers, începînd de la etapa *3*. Datorită excesului de etanol echilibrul este deplasat spre stînga. Această reacţie, nedorită la condensarea de esteri, este evitată dacă se îndepărtează alcoolul prin distilare sau se deplasează echilibrul prin transformarea esterului acetilacetic în combinaţia sa sodată, lucrîndu-se evident cu cantitatea stoechiometrică de sodiu metalic.

Esterii care conţin un singur atom de hidrogen în poziţia α neputînd trece în esterul β-cetonic sodat nu dau reacţie de condensare Claisen din motivele de mai sus, deşi formează anion enolat cu baze tari (de ex. $(C_6H_5)_3:C^-\ Na^+$) practic cantitativ. Aceşti anioni se pot condensa cu cloruri acide (reacţie ireversibilă), formînd esteri β-cetonici α-disubstituiţi.



b. *Condensare Claisen mixtă.* Condensarea între esteri diferiţi dă randamente bune numai în cazul în care unul din esteri nu conţine grupe α-metilenice şi funcţionează deci numai drept componentă esterică. În această categorie se încadrează esterii aromatici, esterul oxalic, esterul formic, esteri ai acizilor terţiari ($R_3C-COOR$).

$$C_6H_5-COOR + CH_3-COOR \longrightarrow \underset{\text{Ester benzoilacetic}}{C_6H_5-CO-CH_2-COOR}$$

$$ROOC-COOR + CH_3-COOR \longrightarrow \underset{\text{Ester oxalilacetic}}{ROOC-CO-CH_2-COOR}$$

În condensarea esterului formic cu ester acetic se poate izola numai combinaţia sodată; esterul formilacetic se trimerizează dînd ester trimesic (v. § 29.1).

c. *Condensări ale esterilor acizilor dicarboxilici. Condensare Dieckmann.* Esterii acizilor dicarboxilici cu catene de 6 atomi de carbon (ester adipic) şi 7 atomi (ester pimelic) se condensează intramolecular formînd esteri β-cetonici cu cicluri de cinci respectiv de şase atomi. Din dietiladipat se obţine 2-carbetoxi-ciclopentanona.

Esterii acizilor dicarboxilici cu număr mai mare de 12 atomi de carbon se ciclizează de asemenea cu randamente bune dacă se lucrează la diluţii mari (metoda ultradiluţiei). Pe această cale se obţin cetone macrociclice (după hidroliză şi decarboxilare). Reacţia nu este satisfăcătoare, din punctul de vedere al randamentului, în cazul diesterilor cu 8—12 atomi în catenă, din motive sterice, conformaţionale. Reacţia de ciclizare intramoleculară favorizată de factorul entropic faţă de reacţia

de condensare intermoleculară, (v. § 29.3.2) poate fi suprimată dacă factori sterici fac imposibilă apropierea capetelor catenei la care se află centrul de reacție.

d. *Condensări de esteri cu cetone.* Condensarea mixtă între esteri și cetone, în prezență de alcoxizi, NaH sau $NaNH_2$, este utilizată pentru sinteze de β-dicetone.

În reacțiile de condensare între esteri și cetone, cetona are întotdeauna rolul componentei metilenice deoarece cetonele au hidrogenul α mai acid (de ex. acetona are pK_a 20 iar acetatul de etil, pK_a 24,5) și deci reacționează mai ușor cu catalizatorul bazic. Reacția concurentă, anume condensarea aldolică a cetonelor este defavorizată termodinamic și are loc în proporție neînsemnată. Produsul de condensare mixtă, compusul 1,3-dicarbonilic, are hidrogen acid (pK_a 9) și trece prin deprotonare în combinație sodată, deplasînd echilibrul în sensul formării acestui compus.

$$C_6H_5-CO-CH_3 + ROOC-CH_3 \longrightarrow C_6H_5-CO-CH_2-CO-CH_3$$
Benzoilacetonă

$$CH_3-CO-CH_3 + ROOC-C_6H_5$$

Acetilacetona se obține din acetonă și acetat de etil.

$$CH_3-CO-CH_3 + ROOC-CH_3 \longrightarrow CH_3-CO-CH_2-CO-CH_3$$
Acetilacetonă

Din acetonă și ester oxalic se obține oxalilacetona.

$$CH_3-CO-CH_3 + ROOC-COOR \longrightarrow CH_3-CO-CH_2-CO-COOR$$

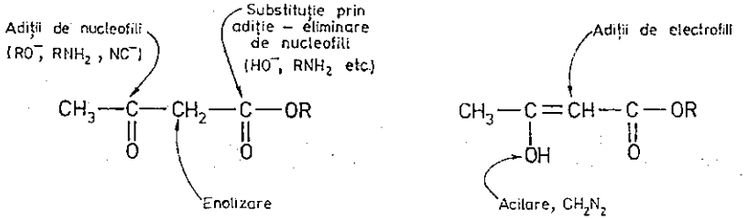
e. *Condensări de esteri cu hidrocarburi cu metilen activ.* Ciclopentadiena, indenul și fluorenul, care formează la tratare cu etoxid de sodiu anioni stabilizați prin conjugare, reacționează cu esteri în calitate de componente metilenice. Din fluoren și benzoat de etil se obține 9-benzoilfluoren.

29.3.3. METODE INDUSTRIALE PENTRU SINTEZA ESTERULUI ACETILACETIC

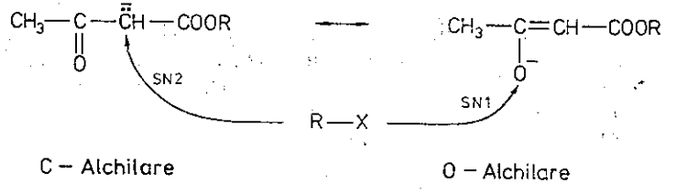
Esterul acetilacetic este reprezentantul cel mai important al clasei esterilor β-cetonici; el este utilizat în numeroase sinteze de compuși heterociclici (v. § 29.3.4 și cap. 31 și 32). Esterul acetilacetic se fabrică prin condensarea esterului acetic în prezență de alcoxizi de sodiu sau prin reacția dicetenei cu alcooli (v. § 25.1.6.C).

29.3.4. REACȚIILE ESTERILOR β-CETONICI

Esterii β-cetonici dau reacții ale anionului comun ambelor forme tautomere și reacții specifice tautomerului cetonic, respectiv enolic.



A. Reacții ale anionului combinației sodate



Anionul combinației sodate a esterilor β-cetonici, comun celor două forme tautomere, este un ion ambident cu caracter bazic și nucleofil.

Combinația sodată se formează prin tratarea esterului β-cetonic cu un mol de etoxid de sodiu (RONa). Esterii α-substituiți au hidrogenul α mai puțin acidifiat și pentru formarea combinației sodate necesită baze mai tari, de ex. terț-butoxid de potasiu.

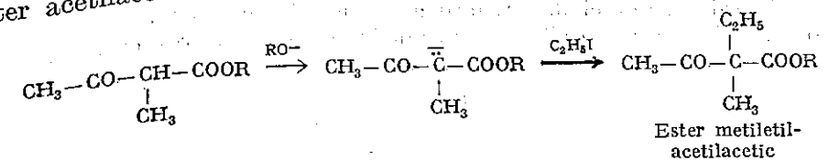
a. *Reacții cu acizi.* În reacția cu acizi, anionul combinației sodate se comportă ca o bază. El fixează protonul la oxigen cu viteză mai mare (reacție controlată cinetic, v. și § 29.3.1) decît la carbon. Ulterior se stabilește echilibrul cu forma cetonică (reacție controlată termodinamic).

b. *Reacții de C-alchilare.* Anionul ambident al combinației sodate a esterilor β-cetonici este un reactant nucleofil. El reacționează cu halogenurile de alchil primar dînd produși de C-alchilare.

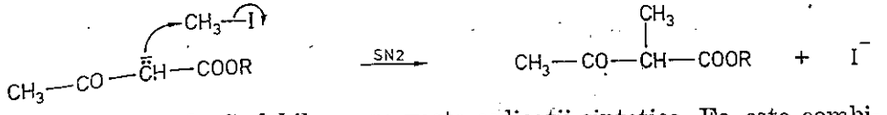
$$CH_3-CO-\bar{C}H-COOR + CH_3I \longrightarrow CH_3-CO-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-COOR + I^-$$
Ester metilacetilacetic

Produsul de monoalchilare, esterul metilacetilacetic, din exemplul ales mai sus, are un atom de hidrogen α enolizabil. Prin tratare cu un mol de alcoxid (etoxid sau mai bine terț-butoxid) poate fi transformat într-o nouă combinație sodată. La tratarea acestui anion cu un compus haloge-

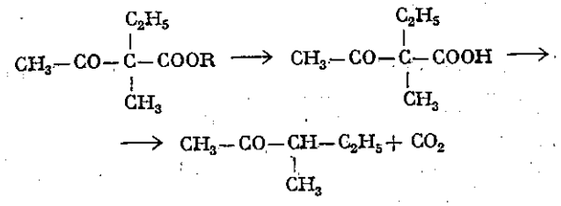
nat primar, identic cu primul sau cu un radical alchil diferit, se obţine ester acetilacetic α-dialchilat.



În reacţia de C-alchilare anionul enolat al combinaţiei sodate se manifestă ca un carbanion care deplasează halogenul din compusul halogenat prin mecanism SN2. De aceea alchilarea are loc numai cu halogenuri primare.

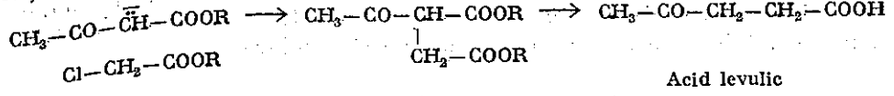


Reacţia de C-alchilare are vaste aplicaţii sintetice. Ea este combinată de multe ori cu reacţia de hidroliză a grupei ester şi decarboxilarea acidului β-cetonic format (*scindare cetonică*). Pe această cale se pot obţine monocetone substituite în poziţia α faţă de grupa carbonil, dicetone, acizi cetonici cu grupa CO în poziţia γ etc.



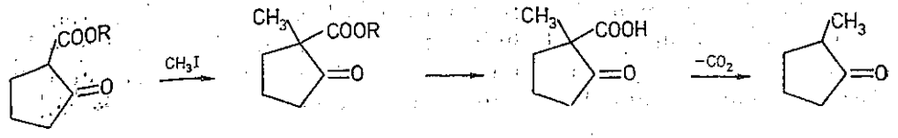
În cazul acizilor acetilacetici α-disubstituiţi decarboxilarea are loc spontan.

Prin condensarea esterului acetilacetic sodat cu ester monocloracetic, urmată de scindarea cetonică a esterului acetilsuccinic format, se obţine acid levulic, un acid γ-cetonic.

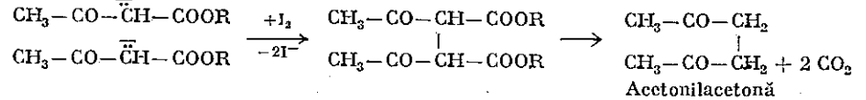


Acid levulic

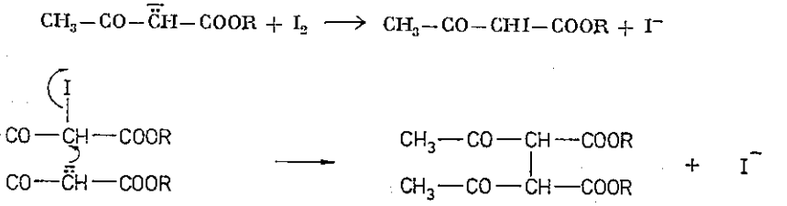
Prin alchilarea esterului acidului ciclopentanoncarboxilic, urmată de scindare cetonică, se obţine metilciclopentanona.



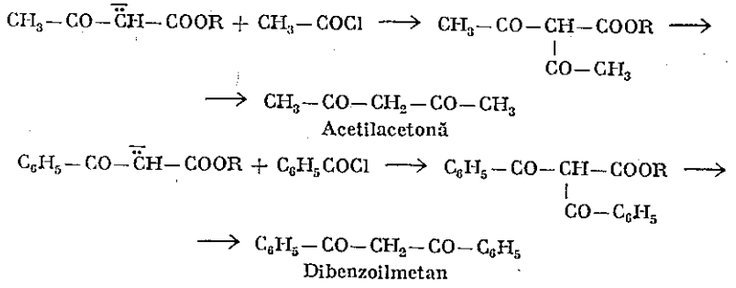
Prin tratarea esterului acetilacetic sodat cu iod se obţine ester diacetilsuccinic. Prin scindare cetonică se elimină ambele grupe carboxil şi se obţine acetonilacetonă (1,4-dicetonă).



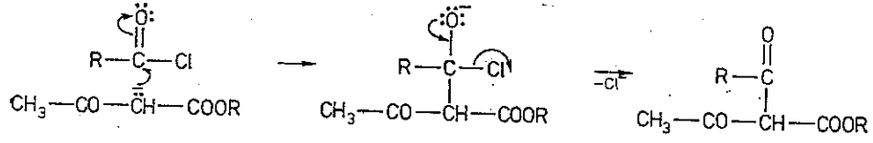
La formarea esterului diacetilsuccinic participă o moleculă de ester iodacetilacetic (format în prima etapă) care suferă o substituţie SN2 a iodului cu o moleculă de anion enolat al esterului acetilacetic prezent.



c. *Reacţii de C-acilare.* Anionul esterului acetilacetic reacţionează cu cloruri acide formînd produşi de acilare la carbon. Prin scindarea cetonică a acestor compuşi se obţin 1,3-dicetone. Metoda are valoare preparativă deosebită.

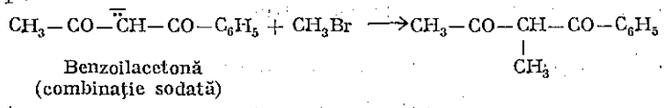


Reacţia anionului enolat al compusului β-cetonic cu clorura acidă are loc prin mecanismul general de adiţie-eliminare.



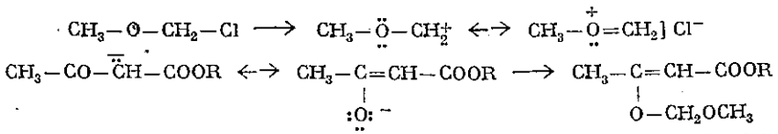
β-Dicetonele au hidrogeni enolizabili la grupa CH_2 (v. § 24.7.2.B). Combinaţiile sodate ale acestor compuşi pot fi alchilate sau acilate întocmai ca şi esterii β-cetonici. Se pot astfel sintetiza numeroşi compuşi

1,3-dicarbonilici substituiţi la atomul de carbon cuprins între cele două grupe CO.



Benzoilacetonă (combinaţie sodată)

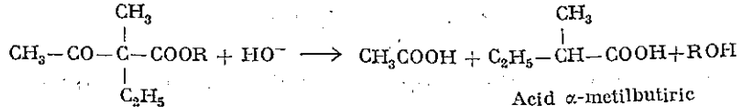
d. *Reacţii de O-alchilare.* Anionul ambident al esterului acetilacetic reacţionează la oxigen în condiţiile substituţiei nucleofile SN1. În dizolvanţi care ajută ionizarea, clormetileterul, CH_3OCH_2Cl, compus care formează uşor carbocationi stabilizaţi prin conjugare, se fixează la oxigen dînd un eter al formei enolice.



B. Reacţii specifice ale formei carbonilice. Adiţii nucleofile la grupa C=O.

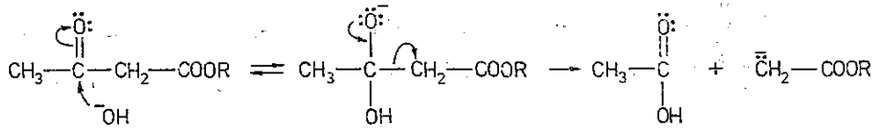
Grupa carbonil din esterii β-cetonici dă reacţii normale de adiţii de reactanţi nucleofili, caracteristice grupei cetonice. De multe ori însă aceste reacţii nu se opresc la derivatul funcţional format iniţial ci au loc reacţii ulterioare de eliminare, ciclizare sau scindare.

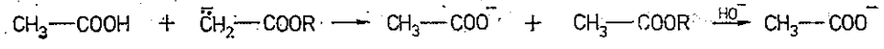
a. *Reacţia cu ionul hidroxil. Scindarea acidă.* Prin încălzirea esterilor β-cetonici α-substituiţi cu hidroxid concentrat are loc o rupere a moleculei între grupa carbonil din poziţia β şi carbonul din poziţia α, cu formarea de două molecule de acid carboxilic (*scindare acidă*). Astfel, din ester metiletilacetilacetic se poate obţine acid α-metilbutiric. Din esterul acidului α-metilciclopentanoncarboxilic se obţine acid metiladipic.



Acid α-metilbutiric

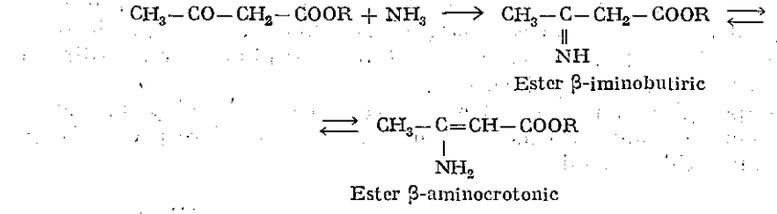
Reacţia de scindare acidă este o inversare a reacţiei de condensare (v. reversibilitatea condensării Claisen). Prin faptul că în adiţia la grupa CO participă ionul HO^- (în loc de RO^-) reacţia devine ireversibilă.





Prin modificarea condiţiilor de reacţie se poate deci favoriza scindarea acidă (baze concentrate şi încălzire) sau scindarea cetonică (baze diluate sau, preferabil, pentru a evita total scindarea acidă, hidroliză cu acizi minerali).

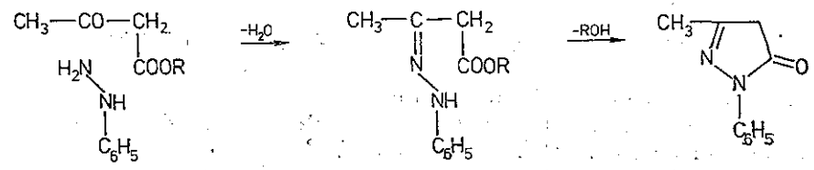
b. *Adiţii de amoniac şi derivaţi.* Adiţia amoniacului la esterul acetilacetic duce la ester β-iminobutiric, tautomer cu esterul β-aminocrotonic.



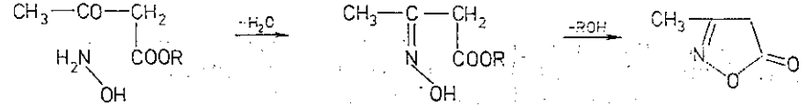
Ester β-iminobutiric

Ester β-aminocrotonic

Hidrazina şi fenilhidrazina, reactivi specifici ai grupei carbonil, dau cu esterul acetilacetic o hidrazonă care se ciclizează uşor (din cauza vecinătăţii spaţiale cu grupa COOR). Astfel, din reacţia cu fenilhidrazină şi ester acetilacetic se obţine 3-metil-1-fenil-5-pirazolona.



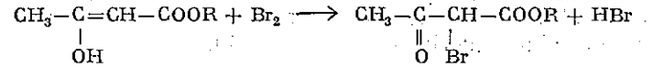
Din oxima esterului acetilacetic se obţine 3-metil-5-oxazolona. (Pentru alte utilizări ale esterului acetilacetic în sinteze de compuşi heterociclici, v. cap. 31 şi 32).



C. Reacţii ale formei enolice

Forma enolică a esterului acetilacetic, deşi conţinută în amestecul de echilibru în proporţie mică, reacţionează cantitativ cu reactanţii ei specifici, deoarece pe măsură ce se consumă în reacţie, se restabileşte echilibrul ceto-enolic, pînă la consumarea totală a substanţei.

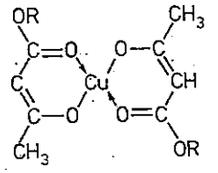
a. *Adiţia de brom.* Adiţia electrofilă a bromului la esterul enol-acetilacetic (v. şi halogenarea cetonelor, § 24.6.4.D) duce la ester α-bromacetilacetic.



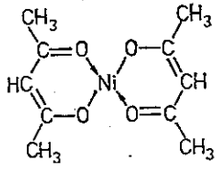
Reacţia formelor enolice cu bromul a fost utilizată pentru dozarea formei enolice în amestecul de echilibru cu forma cetonică (metoda K. H. Meyer, 1911). Pentru a se împiedica restabilirea echilibrului s-a lucrat la temperatură scăzută, la care reacţia de echilibrare decurge cu viteză mică; excesul de brom s-a îndepărtat prin tratare cu o alchenă, sau cu β-naftol. Esterul brom-cetonic are bromul foarte reactiv; la tratare cu acid iodhidric, bromul se reduce, punînd în libertate iod, care se titrează în mod obişnuit. Operaţiile pînă la faza de titrare durează numai cîteva zeci de secunde.

b. *Complecşi chelatici.* Esterii β-cetonici şi β-dicetonele formează cu metale bi- şi trivalente combinaţii complexe (*complecşi chelatici*) în care metalul este legat printr-o legătură covalentă cu atomul de oxigen hidroxilic şi printr-o legătură coordinativă de oxigenul carbonilic (din ester sau al doilea carbonil din β-dicetone).

Complecşii chelatici se obţin prin tratarea esterului β-cetonic (sau a β-dicetonei) cu soluţia apoasă a unei sări a metalului respectiv, în prezenţă de hidroxid de sodiu.



Acetilacetat de cupru



Acetilacetonat de nichel

Complecşii chelatici sînt solubili în dizolvanţi organici.

Acetilacetonatul de nichel este catalizator în sinteza ciclooctatetraenei din acetilenă (W. Reppe, 1945).

c. *Reacţia cu clorură ferică.* Formele enolice dau cu clorura ferică o coloraţie roşie, caracteristică.

29.4. SINTEZE ŞI DEGRADĂRI BIOCHIMICE ALE ACIZILOR DIN ORGANISM

Există dovezi experimentale că sinteza şi degradarea acizilor superiori din grăsimi au loc în etape succesive prin unităţi de cîte doi atomi de carbon ale unui rest de acid acetic.

a. *Biosinteza acizilor.* Dacă se introduce în organismul unui animal acetat marcat izotopic la grupa carboxil, $CH_3{}^{14}COOH$, se obţine un acid stearic avînd fiecare al doilea atom de carbon marcat, începînd de la grupa carboxil. Dacă se marchează acetatul la grupa metil, se obţine acid stearic marcat din doi în doi atomi, începînd de la grupa metil.

$$CH_3{}^{14}COOH \longrightarrow CH_3{}^{14}CH_2(CH_2{}^{14}CH_2)_7CH_2{}^{14}COOH$$

$$^{14}CH_3COOH \longrightarrow {}^{14}CH_3CH_2(^{14}CH_2CH_2)_7{}^{14}CH_2COOH$$

La sinteza acizilor din grăsimi participă un complex de enzime şi coenzime formînd un ansamblu enzimatic numit *sintetaza acizilor graşi*. Un rol esenţial în acest proces îl are coenzima A (simbol CoA—SH), numită şi coenzima acetilării (v. § 32.5.1).

Prima fază a procesului constă în formarea acetilcoenzimei A (simbol $CH_3CO-S-CoA$). În organismele vii acetilcoenzima A se formează pe mai multe căi: din ioni acetat, din acid piruvic (provenit din biodegradarea zaharurilor sau a proteinelor) sau din acidul acetilacetic rezultat în biodegradarea acizilor graşi.

Reacţia coenzimei A la gruparea tiolică, SH, din moleculă are loc în prezenţa unei coenzime a fosforilării, acidul adenosintrifosforic (simbol ATP). Acesta transferă coenzimei A un rest de fosfat formînd coenzima A fosforilată, $CoA-S-PO_3H_2$ iar acidul adenosintrifosforic (ATP) trece în acid adenosindifosforic (ADP).

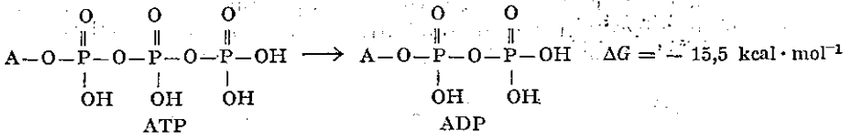
$$CoA-SH + ATP \rightleftharpoons CoA-S-PO_3H_2 + ADP$$

Coenzima fosforilată reacţionează apoi cu ionul acetat.

$$CoA-S-PO_3H_2 + CH_3COO^- \longrightarrow CoA-S-COCH_3 + PO_4H_2^-$$

Ansamblul enzimatic al acetilării (fosfotransacetilaza) eliberează la fiecare transfer de rest fosfat o energie de aprox. 15 kcal · mol^{-1} care se transferă legăturii $S-PO_3H_2$ şi de aici legăturii $S-COCH_3$ care dobîndeşte o energie de 8,2 kcal · mol^{-1}.

Acidul adenosintrifosforic joacă un rol important în toate schimburile energetice din organismele vii. Acidul adenosintrifosforic, ATP, şi acidul adenosindifosforic, ADP, se formulează schematic prin formule simplificate (în care A reprezintă molecula mai complicată de adenosină; v. § 32.5.1).



Acetilcoenzima A se formează din acid piruvic în prezenţa unei dehidrogenaze răspîndită în toate organismele vii (codehidraza I, simbol NAD^+, cu semnificaţia nicotinamid-adenin-dinucleotidă). În cursul acestui proces mai complex, care va fi discutat mai departe, NAD^+ trece în hidroderivatul respectiv (hidrocodehidraza I, simbol NADH; despre structura acestor hidraze-dehidraze, v. § 32.5.1). Reacţia are loc în prezenţa carboxilazei. Se elimină CO_2.

$$CH_3COCOOH + CoA-SH + NAD^+ \longrightarrow CH_3CO-S-CoA + NADH + CO_2 + H^+$$

Coenzima A acetilată pe una din căile de mai sus transferă restul acetil unui acceptor care se acetilează şi se regenerează coenzima A. Energia care a fost înmagazinată în legătura $S-COCH_3$, bogată în energie, nu se pierde deoarece acest transfer este cuplat cu formarea unei molecule de ATP din ADP.

$$CoA-S-COCH_3 + \text{acceptor} + ADP \longrightarrow CH_3CO-\text{acceptor} + CoA-SH + ATP$$

Acetilcoenzima A are grupa CH_3 activată de restul de tiolester, întocmai ca în esterii acizilor carboxilici; ea este capabilă să dea reacţii de condensare.

În sinteza acizilor carboxilici, sistemul enzimatic conţine o cocarboxilază care în prezenţă de ATP fixează o moleculă de CO_2, formînd malonilcoenzima A.

$$CH_3CO-S-CoA + CO_2 \xrightarrow[\text{Cocarboxilază}]{ATP} HOOC-CH_2CO-S-CoA$$

Malonilcoenzima A

Acetilcoenzima A și malonilcoenzima A transferă grupele acetil, respectiv malonil, la grupa SH a unei coenzime formînd enzima de acilare (simbol ACP—SH).

ACP—SH are o catenă de fosfopanteteină (v. § 32.5.1) fixată printr-un rest de acid pirofosforic pe o proteină cu masă moleculară de aprox. 2,5 milioane; în CoA—SH acest rest este fixat pe adenosină (v. acolo).

$$CoA-S-COCH_3 + ACP-SH \longrightarrow CH_3CO-S-ACP + CoA-SH$$

$$CoA-S-COCH_2COOH + ACP-SH \longrightarrow ACP-S-COCH_2COOH + CoA-SH$$

Pe acest sistem enzimatic are loc un ciclu de reacții de condensare, hidrogenări, dehidrogenări, deshidratări, al căror rezultat este formarea restului butiril (cu 4 atomi de carbon) din două resturi acetil ale coenzimei A inițiale. Etapele proceselor pot fi prezentate schematic astfel:

1. Condensarea

$$CH_3CO-S-ACP + HOOC-CH_2CO-S-ACP \longrightarrow \underset{\text{Acetoacetil-S-ACP}}{CH_3COCH_2CO-S-ACP} + CO_2$$

Această etapă este exotermă; se formează o moleculă stabilă, bioxidul de carbon, și procesul este favorizat termodinamic.

2. Reducerea grupei acetoacetil la grupa butiril comportă mai multe etape, catalizate de hidrocodehidrază fosforilată (NADPH) care la rîndul ei trece în codehidrază ($NADP^+$) (v. § 32.5.1).

$$CH_3COCH_2CO-S-ACP \xrightarrow[NADP^+]{NADPH+H^+} \underset{\beta\text{-Hidroxibutiril-S-ACP}}{CH_3CHOHCH_2CO-S-ACP}$$

$$CH_3CHOHCH_2CO-S-ACP \xrightarrow{-H_2O} \underset{\text{Crotonil-S-ACP}}{CH_3-CH=CH-CO-S-ACP}$$

$$CH_3-CH=CH-CO-S-ACP \xrightarrow[NADP^+]{NADPH+H^+} \underset{\text{Butiril-S-ACP}}{CH_3CH_2CH_2CO-S-ACP}$$

În sintezele de acizi superiori, butiril—S—ACP preia locul ocupat inițial de acetil—S—ACP și se condensează cu o moleculă de malonil—S—ACP formînd o catenă de șase atomi de carbon. Compusul β-cetonic, astfel format, suferă aceleași transformări ca și catena anterioară trecînd final în hexanoil—S—ACP; s-a realizat astfel lungirea catenei cu încă doi atomi de carbon. La sinteza acidului stearic (cu 18 atomi de carbon) ciclul se repetă de 8 ori, după care are loc desprinderea de pe sistemul enzimatic al sintetazei acizilor (ACP). Se apreciază că la temperatura camerei sistemul transformă peste 2 500 de resturi de malonilcoenzimă A pe secundă.

Pentru sinteza acidului stearic se utilizează 8 molecule de malonilcoenzimă A (care furnizează 16 atomi de carbon) și una de acetil-S-CoA ca atare, la începutul procesului.

$$CH_3-CO-S-CoA + 8\,HOOC-CH_2-CO-S-CoA + 16\,NADH + 16\,H^+ \longrightarrow$$
$$\longrightarrow CH_3-(CH_2)_{16}-COOH + 8\,CO_2 + 9\,CoA-SH + 16\,NAD^+ + 7\,H_2O$$

b. *Degradarea acizilor din grăsimi.* Grăsimile sînt folosite de organismele vii ca surse de energie. Prin degradarea lor pînă la bioxid de carbon și apă ele furnizează, pe unitate de masă, o cantitate de energie calorică de două ori mai mare decît hidrații de carbon sau proteinele.

Schematic degradarea oxidativă a acizilor din grăsimi poate fi prezentată ca o oxidare în poziția β față de gruparea carboxil, prin care se formează un acid β-cetonic care suferă o scindare acidă dînd o moleculă de acid acetic și un acid cu catenă mai scurtă cu doi atomi decît acidul inițial. Prin repetarea procesului de degradare, cu cîte doi atomi de carbon în fiecare etapă, în cazul acizilor cu număr par de atomi de carbon, din grăsimile naturale, se ajunge la acid acetilacetic, care la rîndul său trece în două molecule de acid acetic.

$$R-\overset{\beta}{C}H_2\overset{\alpha}{C}H_2CH_2COOH \longrightarrow R-CH_2CH_2COCH_2COOH \longrightarrow$$
$$\longrightarrow R-CH_2CH_2COOH + CH_3COOH$$

În realitate degradarea oxidativă a acizilor din grăsimi este un proces enzimatic complex, care urmează în sens invers etapele sintezei lor, toate etapele fiind reversibile pînă la acetoacetilcoenzima A. Aceasta trece printr-o decondensare enzimatică în acetilcoenzimă A servind în alte sinteze în organism, sau prin procesul de degradare la CO_2 și apă, furnizează energia necesară organismului (v. ciclul lui Krebs, § 34.2.5).

Acizii nenaturali, cu număr impar de atomi de carbon, se degradează pînă la acid propionic. Acesta este transformat în organism în acid lactic și acid piruvic.

Întrebări

● 29.1. Scrieți formulele următorilor acizi carbonilici:
a. acid glioxilic, b. acid piruvic, c. acid fenilglioxilic, d. acid oxalilacetic, e. acid acetilacetic, f. acid formilacetic, g. acid benzoilacetic, h. acid ciclopentanon-2-carboxilic.

● 29.2. Propuneți metode pentru sinteza acidului piruvic din următoarele materii prime: a. acetonă, b. acid acetic, c. acid tartric. Arătați etapele reacțiilor și discutați mecanismul lor.

● 29.3. Cum se poate obține acid mezoxalic? dar acid fenilglioxilic?

● 29.4. Scrieți formulele formelor tautomere ale următorilor esteri β-cetonici și β-dicetone:
a. ester acetilacetic, b. ester formilacetic, c. acetilacetonă, d. benzoilacetonă, e. dibenzoilmetan, f. ester ciclopentanon-2-carboxilic.
Explicați motivele stabilizării formelor enolice. Arătați mecanismul trecerii unei forme tautomere în cealaltă, în cataliză bazică și în cataliză acidă.

● 29.5. Arătați mecanismul decarboxilării acizilor β-cetonici.

● 29.6. Arătați etapele condensării Claisen în cazul acetatului de etil.
a. Explicați de ce se utilizează drept agent de condensare alcoxid de sodiu și nu se poate folosi hidroxid de sodiu.
b. Explicați de ce formează în reacție o combinație sodată și nu se obține esterul liber.
c. Este necesară o cantitate stoechiometrică de alcoxid de sodiu sau numai un echivalent de sodiu metalic și o cantitate catalitică de alcool?

● 29.7. Arătați produșii următoarelor reacții de condensare Claisen:
a. $C_6H_5COOR + CH_3COOR$, b. $CH_3COOR + HCOOR$, c. $CH_3CH_2COOR + CH_3CH_2COOR$, d. $CH_3COOR + ROOC-COOR$, e. CH_3COOR + ftalat de metil, f. $CH_3COOR + C_6H_5COCH_3$, g. $C_6H_5COOR + CH_3COCH_3$, h. $C_6H_5COOR + C_6H_5COCH_3$, i. ciclopentanonă + HCOOR, j. $HCOOR + C_6H_5CH_2COOR$, k. $C_6H_5CH_2CN + CH_3NO_2$.
Scrieți mecanismul fiecărei reacții. Arătați ionul ambident al combinației sodate.

● 29.8. Arătaţi reacţiile esterului acetilacetic sodat cu următorii reactivi:
a. HCl, b. CH_3CH_2I, c. $ClCH_2COOR$, d. CH_3COCl, e. C_6H_5COCl, f. $C_6H_5CH_2Cl$, g. I_2.
Pentru fiecare din compuşii rezultaţi din reacţiile de mai sus arătaţi produşii rezultaţi prin scindare acidă şi prin scindare cetonică.

● 29.9. Arătaţi cum se pot obţine pornind de la ester acetilacetic următorii compuşi:

a. $CH_3CO-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2C_6H_5$, b. $C_6H_5CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCOOH$, c. $(CH_3)_2CH-COOH$,

d. $CH_3CO-\underset{\displaystyle H_3C}{\underset{|}{C}}H-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H-COCH_3$, e. $CH_3CO-CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2COOH$.

30. HIDROXIACIZI

Acizii carboxilici care conţin în moleculele lor grupe hidroxil se numesc hidroxiacizi. În funcţie de natura radicalului hidrocarbonat de care sînt legate cele două grupe funcţionale se disting hidroxiacizi alifatici (cu grupele OH şi COOH legate de atomi de carbon sp^3 din catene saturate) şi hidroxiacizi aromatici sau acizi fenolici (cu grupele HO şi COOH legate direct de un inel aromatic).

30.1. HIDROXIACIZI ALIFATICI

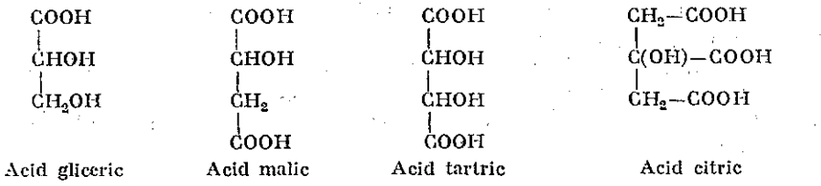
30.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Hidroxiacizii alifatici (acizi-alcooli) pot fi mono sau polihidroxilici sau, respectiv, carboxilici. Hidroxiacizii îşi formează numele din numele acidului carboxilic saturat prin adăugarea, ca prefix, a particulei hidroxi; poziţia grupei hidroxil faţă de grupa carboxil se notează prin cifre sau prin literele alfabetului grecesc, începînd de la grupa carboxil. Majoritatea hidroxiacizilor naturali au denumiri comune, intrate în uz.

$HO-CH_2-COOH$
Acid hidroxiacetic
Acid glicolic

$CH_3-CHOH-COOH$
Acid α-hidroxipropionic
Acid lactic

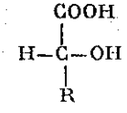
$C_6H_5-CHOH-COOH$
Acid α-hidroxifenilacetic
Acid mandelic



Acid gliceric | Acid malic | Acid tartric | Acid citric

30.1.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

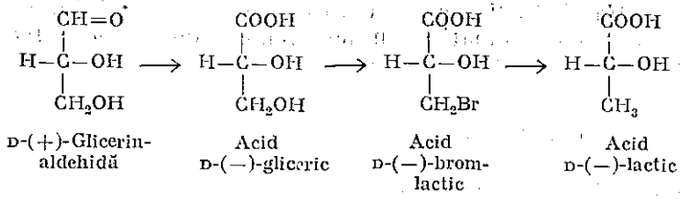
Cu excepţia acidului glicolic, hidroxiacizii alifatici au un atom de carbon chiral. Prin sinteze se obţin forme racemice. În natură se găsesc fie forme optic active, fie racemici, în funcţie de proveniență.



Determinarea configurațiilor relative ale hidroxiacizilor. Deoarece sensul rotației optice nu constituie un criteriu pentru determinarea configurației atomului de carbon chiral din compușii optic activi, chimia clasică a utilizat metode pentru deducerea configurațiilor prin corelarea lor cu un standard, glicerinaldehida (v. § 16.4.A).

Principiul metodei constă în transformarea celor două substanțe una în alta, prin reacții în care nu se substituie atomul de carbon asimetric (pentru a evita inversia configurației acestuia). Procedînd astfel, compușii optic activi au fost încadrați în două serii : seria D, înrudită configurativ cu D-(+)-glicerinaldehida (*R*-(+)-glicerinaldehida) și seria L, înrudită cu L-(−)-glicerinaldehida (*S*-(−)-glicerinaldehida).

Determinarea configurației relative a acidului lactic levogir și apartenența la seria D se bazează pe următoarele reacții :



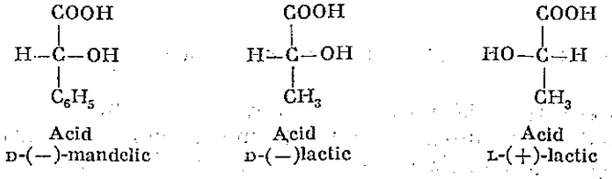
D-(+)-Glicerinaldehidă — Acid D-(−)-gliceric — Acid D-(−)-bromlactic — Acid D-(−)-lactic

Evident, acidul (+)-lactic face parte din seria L-glicerinaldehidei.

Conform convenției Cahn, Ingold, Prelog (v. § 16.4.C) configurația absolută a carbonului asimetric din acidul lactic levogir, (−)-lactic, este *R*, iar a acidului lactic dextrogir, (+)-lactic, este *S*.

O altă metodă utilizată în vederea determinării înrudirilor configurative este metoda comparației optice. Ea are la bază principiul comparării sensului rotațiilor optice ale derivaților funcționali ai acizilor. Dacă la transformarea a doi acizi în esteri sau amide rotațiile optice ale acestor derivați funcționali variază în același sens, compușii respectivi se consideră ca avînd aceeași configurație (K. Freudenberg, 1923).

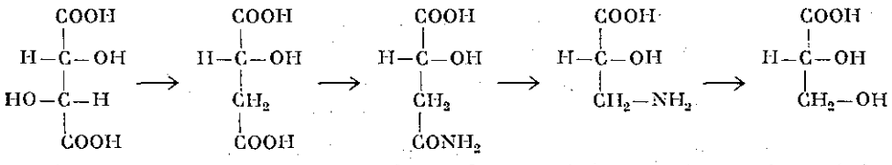
Astfel, D-α-hidroxiacizii suferă o deplasare a rotației spre dreapta cînd sînt transformați în esteri sau în amide. Pe această cale se stabilește că acidul mandelic natural levogir (din amigdalină) are aceeași configurație cu acidul (−)-lactic și cu acidul (−)-gliceric, și face parte, ca și aceștia din seria D.



Acid D-(−)-mandelic — Acid D-(−)lactic — Acid L-(+)-lactic

După cum se știe, configurația absolută a acidului (+)-tartric a fost determinată experimental (Bijvoet, v. § 16.4.B) ca fiind acid 2(*R*),3(*R*)-dihidroxisuccinic. Conform acestei convenții acidul (+)-tartric se înrudește cu *R*-(+)-glicerinaldehida.

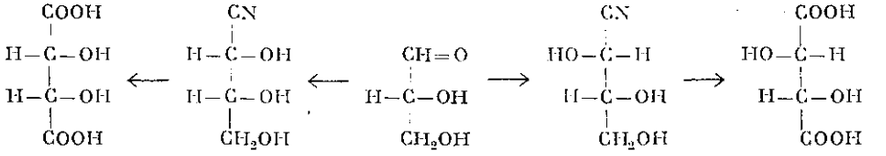
Apartenența acidului (+)-tartric la seria D a fost stabilită și prin reacțiile următoare (K. Freudenberg, 1932) :



Acid (+)-tartric — Acid D-(+)-malic — Amida acidului D-(+)-malic — D-(+)-Izoserină — Acid D-(−)-gliceric

Deoarece acidul D-(−)-gliceric se formează prin oxidarea D-(+)-glicerinaldehidei, încadrarea acidului (+)-tartric în seria D s-a considerat justificată. Cei doi atomi de carbon asimetrici cu aceeași configurație.

Stabilirea înrudirilor configurative are la bază convenții, de aceea are caracter arbitrar. Un exemplu îl oferă chiar acizii tartrici. Astfel, mult timp, acidul (−)-tartric a fost încadrat în seria D și acidul (+)-tartric în seria L pe baza următoarelor reacții de înrudire cu glicerinaldehida :



Acid *meso*-tartric — D-(+)-Glicerinaldehidă — Acid (−)-tartric

Această interpretare are la bază convenția Fischer (v. § 16.4.A) valabilă, în seria monozaharidelor, potrivit căreia încadrarea zaharurilor în seria D sau L se face în raport cu configurația atomului de carbon chiral învecinat cu grupa de alcool primar, cel mai îndepărtat de grupa carbonil (v. § 34.2.1). La acizii naturali optic activi, de ex. hidroxiacizi, încadrarea în seria D sau L se face însă pe baza atomului de carbon chiral direct legat de grupa carboxil (v. § 33.1.2). Dacă se ține seama de convenția valabilă în seria acizilor, configurația atomilor de carbon din acidul (−)-tartric (ambii avînd aceeași configurație) se raportează la configurația atomului de carbon chiral al grupei CHOHCOOH și nu la configurația grupei $CHOHCH_2OH$, stabilită convențional pentru zaharuri. În această interpretare, acidul (−)-tartric se încadrează în seria L. Din cele de mai sus rezultă că simbolurile D și L au semnificații diferite în seria monozaharidelor și în seria acizilor și utilizarea necorespunzătoare a convențiilor poate duce la confuzii.

30.1.3. METODE DE SINTEZĂ ALE HIDROXIACIZILOR

A. Metode cu caracter general

a. *Hidroliza acizilor halogenați.* Hidroliza alcalină a acizilor halogenați duce în general la hidroxiacizi. Reacția decurge caracteristic în funcție de poziția halogenului față de grupa carboxil.

Acizii α-halogenați se hidrolizează ușor, uneori numai la încălzire cu apă, și dau α-hidroxiacizi.

$CH_3-CHBr-COOH \longrightarrow CH_3-CHOH-COOH$
Acid α-brompropionic — Acid lactic

$Cl-CH_2-COOH \longrightarrow HO-CH_2-COOH$
Acid cloracetic — Acid glicolic

Acizii β-halogenați dau, alături de β-hidroxiacid, și cantități variabile (după tăria bazei) de acizi nesaturați.

$Cl-CH_2-CH_2-COOH \longrightarrow HO-CH_2-CH_2-COOH + CH_2=CH-COOH$
Acid β-clorpropionic — Acid β-hidroxipropionic — Acid acrilic

$CH_3-\underset{Cl}{CH}-CH_2-COOH \longrightarrow CH_3-\underset{OH}{CH}-CH_2-COOH + CH_3-CH=CH-COOH$
Acid β-clorbutiric — Acid β-hidroxibutiric — Acid crotonic

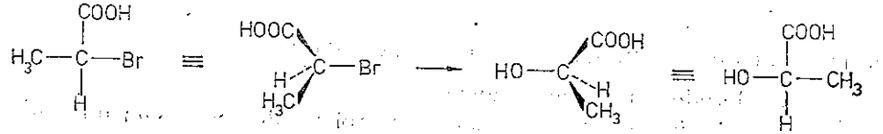
Acizii γ și δ-halogenați dau, la hidroliză cu alcalii, lactone.

Acid γ-clorbutiric — γ-Butirolactonă

Acid δ-clorvalerianic — δ-Valerolactonă

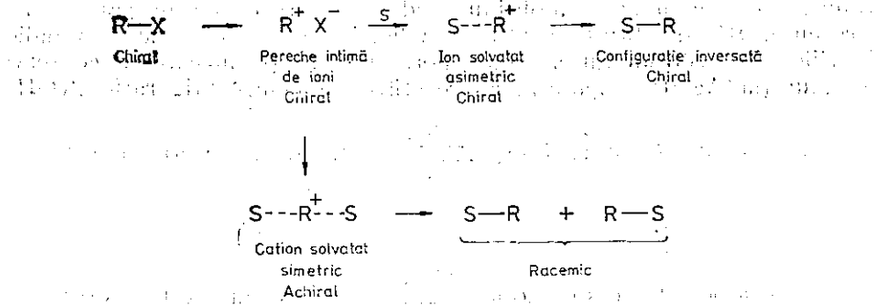
Hidroliza halogenului din acizii halogenați este o reacție se substituție nucleofilă. Ea poate avea loc prin mecanism SN2, în prezență de baze concentrate, sau mecanism SN1, în mediu slab bazic, neutru și acid.

La hidroliza acidului α-brompropionic optic activ s-a observat că în mediu puternic bazic (mecanism SN2) reacția decurge conform așteptărilor, cu inversia totală a configurației atomului de carbon asimetric.



Acid S-α-brompropionic — Acid R-lactic

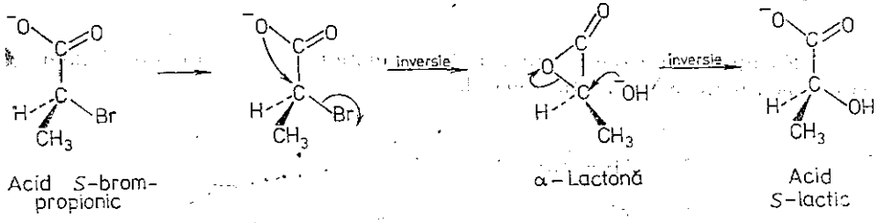
În mediu slab acid sau neutru (în care grupa COOH este slab ionizată) reacția decurge prin mecanism SN1 având ca intermediar un carbocation. În aceste condiții substituția are loc cu inversia configurației și cu racemizare parțială. Reacția carbocationului cu solventul nucleofil, S, are loc în ionul solvatat asimetric (chiral) și în ionul solvatat simetric (achiral). Reacția ionului solvatat asimetric duce la inversia configurației în produsul final de reacție iar a ionului solvatat simetric duce la amestecul racemic.



Proporția de racemic depinde de gradul în care s-a depășit stadiul de pereche de ioni din care se formează ionul solvatat simetric.

În mediu slab bazic (în care grupa carboxil este ionizată) reacția de hidroliză are loc cu păstrarea configurației atomului de carbon asimetric. Conservarea configurației se datorează unor efecte de vecinătate exercitate de grupa COO^- asupra centrului de reacție.

Există dovezi că reținerea configurației este o consecință a două reacții consecutive, ambele decurgînd cu inversie (S. Winstein, 1939). Se admite că grupa COO^- atacă pe la spate carbonul legăturii C—X formînd, printr-o reacție SN2 intramoleculară, o α-lactonă. În cursul acestui proces are loc o primă inversie a configurației atomului de carbon. În reacția inelului α-lactonic cu molecula de apă are loc o a doua inversie a configurației atomului de carbon. În urma celor două inversii consecutive atomul de carbon din hidroxiacid va avea configurația inițială din compusul halogenat.

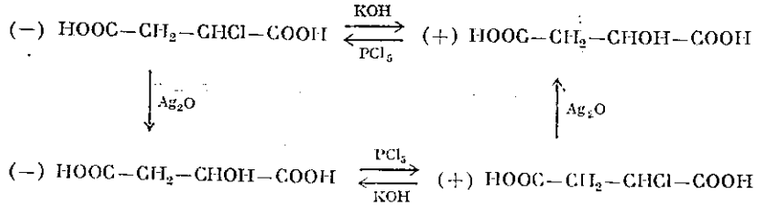


Acid S-brompropionic — α-Lactonă — Acid S-lactic

Într-o altă interpretare, care diferă doar gradual de precedenta, se consideră că grupa carboxilat exercită un efect de ecranare împiedicînd,

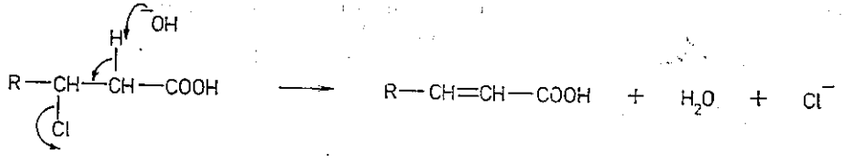
printr-un efect electrostatic, apropierea solventului nucleofil din direcția opusă atomului de halogen care ionizează. În consecință nu are loc atac pe la spate (inversie) ci atacul are loc prin față (conservarea configurației; C.K. Ingold, 1937).

Inversia configurației (cunoscută sub numele de *inversia Walden*) și conservarea configurației la hidroliza acizilor α-halogenați a fost observată prima oară la acidul clorsuccinic (P. Walden, 1895). S-a observat că la tratarea acidului (−)-clorsuccinic cu hidroxid de potasiu se formează acid (+)-malic iar la tratare cu AgOH, acid (−)-malic. Prin tratarea acidului (−)-malic cu PCl_5 s-a obținut acid (+)-clorsuccinic din care la tratare cu KOH s-a obținut acid (−)-malic, iar cu AgOH acid (+)-malic. Teoriile vechi considerau ca fiind „normală" reacția în care se conservă configurația (AgOH) și „anormală" reacția cu inversia configurației (KOH).



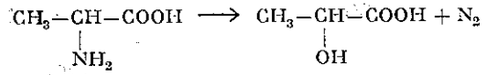
Cercetarea acestei reacții și a altora asemănătoare a dus la descoperirea caracterului general al inversiei configurației atomului de carbon în cursul reacțiilor SN2 (v. mecanism SN2, § 17.7.1.A).

Reacția acizilor β-halogenați, cu baze, are loc cu inversia configurației (SN2). Concurent cu această reacție are loc și o reacție de eliminare E2, posibilă datorită acidifierii atomului de hidrogen din poziția α a acizilor carboxilici, ceea ce explică formarea acidului nesaturat (v. și reacții SN2 față de E2, § 17.7.2.b).



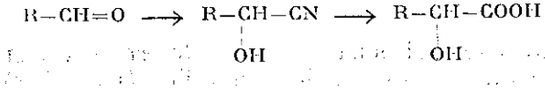
Formarea lactonelor în reacțiile acizilor γ și δ-halogenați decurge prin mecanism SN2 intramolecular.

b. *Reacția aminoacizilor cu acid azotos* duce la hidroxiacizi. Diazoderivatul alifatic format intermediar se descompune cu degajare de azot, iar carbocationul rezultat reacționează cu apa (v. § 22.6.1.D).

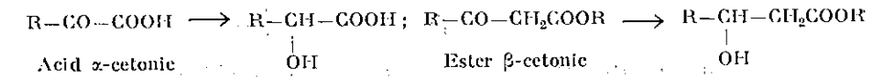


c. *Sinteze de hidroxiacizi din compuși carbonilici.* Hidroxiacizii se pot obține din compuși carbonilici pe numeroase căi. Unele au fost deja discutate înainte și de aceea se vor aminti numai rezumativ.

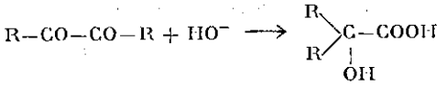
Hidroliza cianhidrinelor (v. § 24.6.1.A.f)



Reducerea acizilor carbonilici (v. § 29.1)

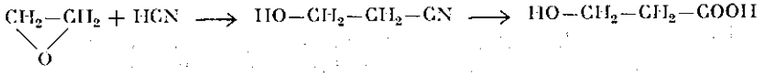


B. Sinteze specifice pentru α-hidroxiacizi. Transpoziția benzilică (v. § 24.7.1.D.c) a α-dicetonelor

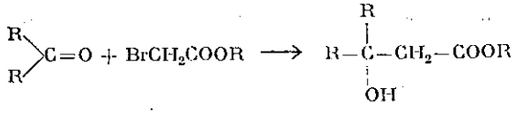


C. Sinteze specifice pentru β-hidroxiacizi

a. Adiția acidului cianhidric la epozizi (v. § 20.2.6.E.b)

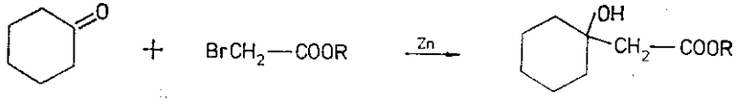


b. Reacția Reformatzky

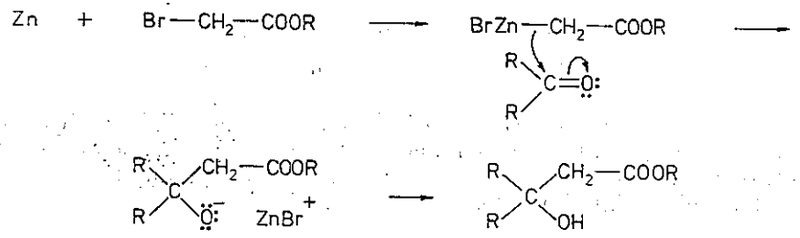


Condiții: Zn, Mg

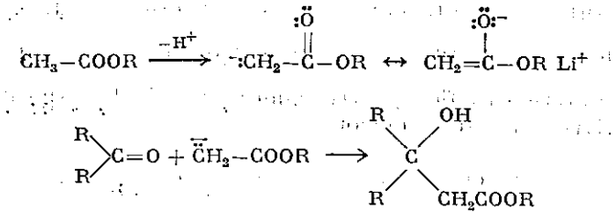
Esterii acizilor α-halogenați se condensează cu aldehide și cu cetone, în prezență de zinc (amalgamat) sau de magneziu, dînd β-hidroxiacizi. Reacția are aplicații generale.



Reacţia decurge prin intermediul unui compus organic al zincului, care se adiţionează la grupa carbonil.



Într-o variantă mai nouă a reacţiei Reformatzky, un ester se tratează cu o bază tare, de ex. cu dietilamin-litiu ($R_2N^-\ Li^+$); se formează sarea de litiu a ionului enolat al esterului, care reacţionează cu grupa carbonil.



30.1.4. PROPRIETĂŢI FIZICE

Hidroxiacizii sînt substanţe lichide sau solide; în general sînt uşor solubili în apă.

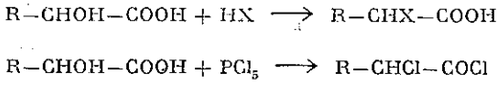
În spectrul IR, grupa OH din poziţia α provoacă o creştere a frecvenţei $\nu_{C=O}$ din grupa carboxil; în acidul lactic banda vibraţiei $\nu_{C=O}$ apare la 1 725 cm^{-1}.

În spectrul RMN, protonul α din α-hidroxiacizi are o deplasare chimică (δ) de 5,30—5,80 ppm, în funcţie de natura restului hidrocarbonat.

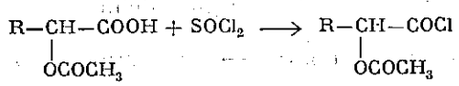
30.1.5. REACŢII CHIMICE CARACTERISTICE

a. *Derivaţi funcţionali.* Hidroxiacizii formează derivaţi funcţionali normali atît la grupa carboxil (esteri, amide) cît şi la grupa hidroxil (acetilderivaţi, eteri).

Prin tratare cu hidracizi se obţin acizi halogenaţi iar cu PCl_5, cloruri ale acizilor α-clorurați.

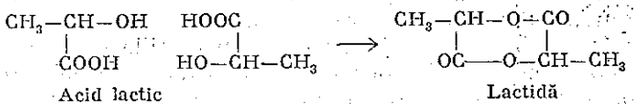


Pentru a obţine clorurile acide se blochează întîi grupa hidroxil prin acetilare.



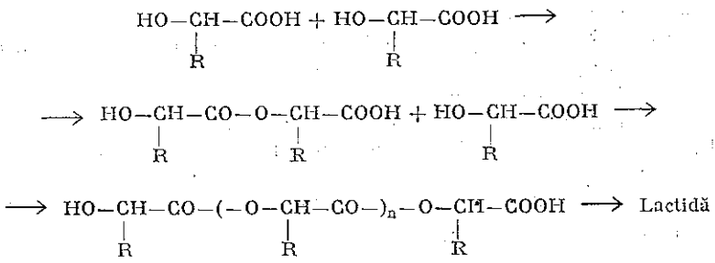
b. *Eliminarea de apă.* Hidroxiacizii elimină apă în mod caracteristic în funcţie de poziţia grupei hidroxil faţă de grupa carboxil. Comportarea la încălzire constituie un criteriu pentru stabilirea poziţiei grupei hidroxil în moleculă.

α-Hidroxiacizii elimină apă extrem de uşor, uneori chiar la conservare în exicator, dînd poliesteri care la distilare lentă în vid, trec în esteri ciclici numiţi lactide.

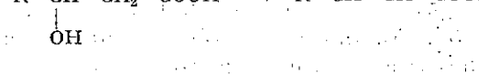


Din acid glicolic se formează lactida acidului glicolic sau glicolida. Lactidele sînt substanţe bine definite, cristalizate.

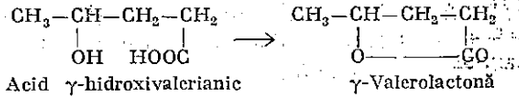
Formarea lactidelor nu este o reacţie primară. α-Hidroxiacizii dau întîi un monoester format prin reacţia grupei carboxil a unei molecule cu grupa hidroxil a celeilalte. Din acidul lactic se formează acidul lactil-lactic. Acesta se transformă, prin policondensare în acid polilactic. La încălzire, acidul polilactic trece în lactidă.



β-Hidroxiacizii elimină uşor apă la încălzire sau la tratare cu acid sulfuric, dînd acizi α, β-nesaturaţi.



γ-Hidroxiacizii şi δ-hidroxiacizii dau lactone. Tendinţa de esterificare intramoleculară este atît de pronunţată încît γ- şi δ-hidroxiacizii nu pot fi obţinuţi în stare liberă decît sub formă de săruri.



c. *Eliminarea de acid formic.* La tratarea α-hidroxiacizilor cu acid sulfuric are loc eliminarea de acid formic (sau produşii săi de descompunere, oxid de carbon şi apă) şi se obţin aldehide.

$$CH_3-CHOH-COOH \longrightarrow CH_3-CHO + HCOOH$$

$$C_6H_5-CHOH-COOH \longrightarrow C_6H_5-CHO + HCOOH$$

30.1.6. HIDROXIACIZI NATURALI MAI IMPORTANŢI

Acidul glicolic, $HOCH_2COOH$, se găseşte în fructe necoapte, mai ales în struguri.

Acidul lactic recemic (±) sau acidul lactic de fermentaţie se obţine prin fermentarea zaharurilor în prezenţă de bacterii de acid lactic (*Bacillus lacti acidi* şi *B. delbruckii*). Deoarece bacteriile de acid lactic sînt sensibile la acizi, acidul lactic format în cursul fermentaţiei este neutralizat cu carbonat de calciu. De remarcat este faptul că în fermentaţia lactică apare acid racemic; în general, în procese biochimice se formează un singur enantiomer.

Acidul lactic se izolează sub forma unui sirop cu 80—90% acid lactic. Este utilizat în industria alimentară, textilă, tăbăcărie, ca înlocuitor al acidului tartric.

Acidul (+)-lactic se găseşte în zeama de carne. El apare în muşchi ca produs al degradărilor biochimice ale hidraţilor de carbon (v. § 34.2.5). Acidul (—)-lactic este rar.

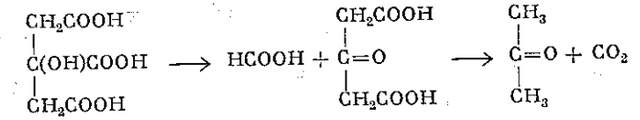
Acidul mandelic, $C_6H_5CHOHCOOH$, se obţine sintetic sub formă de racemic. Acidul (—)-mandelic se obţine la hidroliza blîndă, cu acid clorhidric, a glicozidei amigdalina din sîmburii de migdale amare (o combinaţie a unei dizaharide, gentiobioza, cu cianhidrina benzaldehidei, nitrilul acidului mandelic). Acidul (+)-mandelic se obţine dintr-o glicozidă, sambunigrina.

Acidul ricinoleic, $CH_3(CH_2)_5CHOHCH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$, este singurul hidroxiacid din grăsimile vegetale; se obţine prin hidroliza uleiului de ricin.

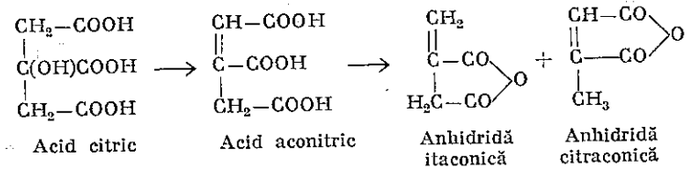
Acidul malic, acidul hidroxisuccinic, $HOOC-CHOHCH_2-COOH$ (descoperit de Scheele, 1785) se găseşte sub forma levogiră, (—)-malic, în fructe necoapte. Acidul malic se formează la degradarea oxidativă a hidraţilor de carbon prin hidratarea acidului fumaric sub influenţa enzimei fumaraza (v. § 34.2.5). Sintetic se obţine, sub formă racemică, prin una din metodele descrise înainte (v. metode generale).

Acidul citric, acid hidroxitricarbalilic, este un monohidroxiacid tricarboxilic. Se găseşte în natură în proporţie mare în zeama de lămîie, din care se izolează la scară industrială. Se mai obţine prin fermentaţia citrică a zaharozei sau a amestecului de glucoză şi fructoză format prin invertirea zahărului (v. § 34.3.1). Este un intermediar în metabolismul hidraţilor de carbon (v. § 34.2.5).

Acidul citric are comportarea unui α-hidroxiacid. Prin încălzire cu acid sulfuric trece în acid acetodicarboxilic care se decarboxilează uşor (acid β-cetonic).



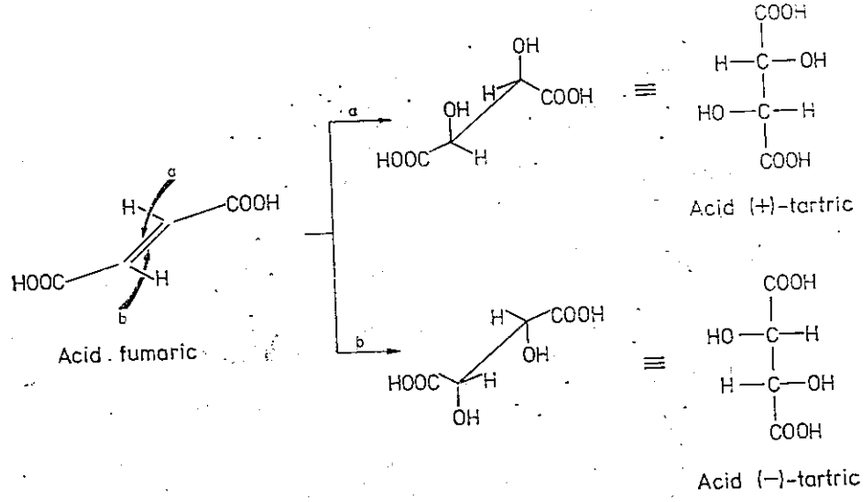
La încălzire, acidul citric, dă două anhidride; intermediar se formează acidul aconitic.

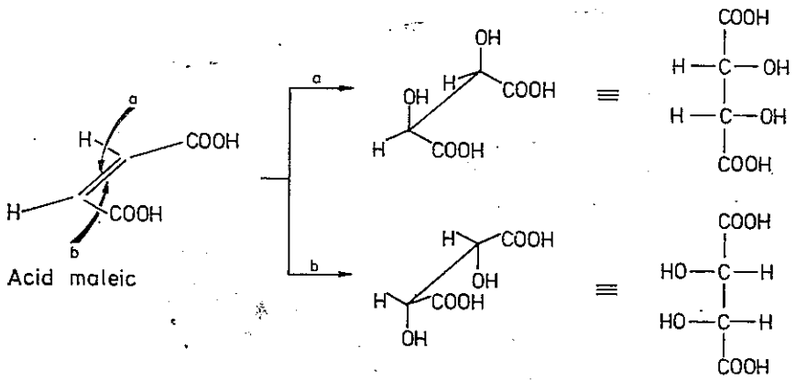


Acidul citric se utilizează în industria alimentară.

Acizii tartrici. Acidul (+)-tartric a fost izolat de Secheele (1769) ca sare acidă de potasiu (tartru) din drojdia care se depune din vinul nou, după încetarea fermentaţiei. Acidul (±)-tartric (acid racemic) se găseşte, în cantităţi mici, în vin. El se obţine prin racemizarea acidului (+)-tartric. Acidul (—)-tartric se obţine din acidul racemic, prin scindare cu baze optic active. Acizii tartrici au jucat un rol important în stereochimie (v. § 16.3.A).

Prin oxidarea acidului fumaric, cu permanganat de potasiu, se obţine acid (±)-tartric; prin oxidarea acidului maleic se formează acid *mezo*-tartric.

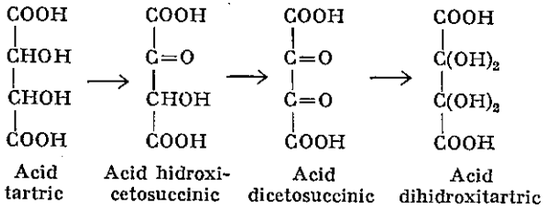




Racemizarea acidului tartric. Prin încălzirea acidului (+)-tartric, în soluție apoasă, în prezență de acizi sau de baze are loc racemizare. La echilibru se formează acid *mezo*-tartric alături de acid racemic.

În mediu bazic reacția decurge prin intermediul unor carbanioni; în mediu acid intermediarul este un carbocation.

Prin oxidarea acidului tartric cu apă oxigenată în, prezența unei sări feroase, la lumină, sau cu apă de brom, se obține acidul dicetosuccinic, stabil sub forma dihidratului său, numit acid dihidroxitartric.



Acidul dihidroxitartric se utilizează la fabricarea unui colorant azoic (tartrazina) de culoare galbenă, pentru lînă.

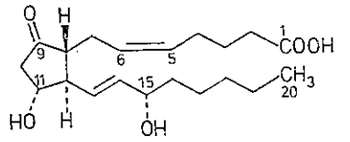
30.1.7. HIDROXIACIZI CU ACȚIUNI FIZIOLOGICE. PROSTAGLANDINE

Prostaglandinele sînt hidroxi- și ceto-acizi cu 20 de atomi de carbon, avînd un inel cicloalcanic substituit cu catene de acizi carboxilici cu una sau mai multe legături duble.

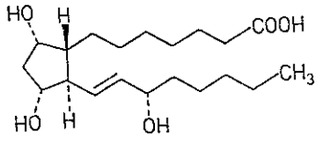
Prostaglandinele (cunoscute astăzi în număr de 20) au fost descoperite în anul 1930.

Prostaglandinele din seria E_2 (PGE_2) conțin un inel ciclopentanic cu o grupă cetonică (C_9) și o grupă hidroxil (C_{11}) pe care sînt grefate catene

nesaturate. Prostanglandinele din seria $F_1\alpha$ ($PGF_1\alpha$) au una din catene saturată.

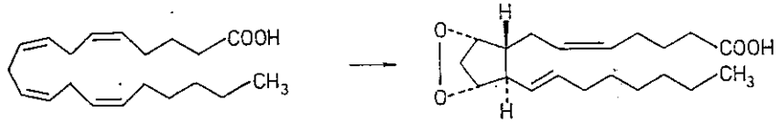


PGE_2



$PGF_1\alpha$

Biosinteza prostaglandinelor are loc pornind de la acidul arachidonic sub influența unei enzime, ciclooxigenaza; se formează un peroxid care prin mai multe etape trece în prostaglandine.



Rolul prostaglandinelor în organism este multiplu. Ele intervin în alergii, inflamații, controlează presiunea arterială, contracția uterului, secreția stomacală, bătăile inimii, formarea de tromboze etc.

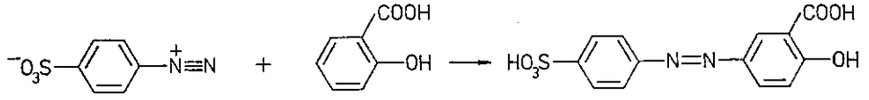
Aspirina (acid acetilsalicilic), cu activitate antiinflamatorie și febrifug, blochează formarea prostaglandinelor, prin reacție cu ciclooxigenaza.

30.2. HIDROXIACIZI AROMATICI

Hidroxiacizii aromatici intră în compoziția mai multor produși naturali sau sînt intermediari de sinteză în industria de medicamente și coloranți.

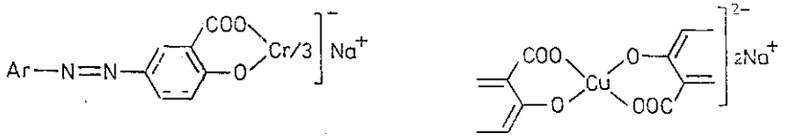
Acidul salicilic (acid *orto*-hidroxibenzoic) se găsește în natură în florile de mușețel, de siminichie, în uleiul de cuișoare etc., sub formă liberă sau ca glicozidă. Se obține sintetic din fenol prin reacție Kolbe (v. § 19.6.2.H).

Acidul salicilic are utilizări multiple. În industria alimentară este utilizat drept conservant, în industria de medicamente este utilizat pentru obținerea acidului acetilsalicilic (aspirina, febrifug); în industria de coloranți servește ca agent de cuplare în sinteza coloranților azoici de mordant (coloranți azo-salicilici).

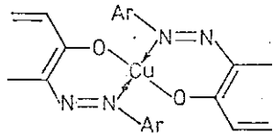


Galben acid cromabil

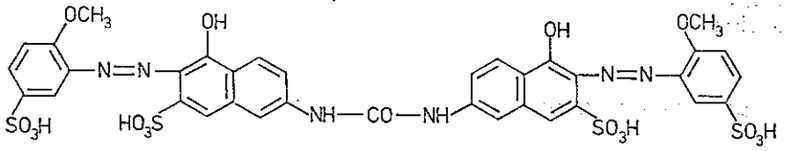
Coloranții de mordant au proprietatea de a forma cu metale tranziționale (Cr, Cu, Al) complecși chelatici colorați, insolubili și deosebit de rezistenți. Complexul chelatic se formează pe fibră concomitent cu vopsirea sau printr-o tratare ulterioară cu dicromat, în mediu acid (la lînă), sau cu o sare de cupru, în mediu bazic (la bumbac). Coloranții azo-salicilici complexează la restul de acid salicilic.



Un alt tip de coloranți azoici de mordant au o grupă hidroxil în poziția *orto* față de grupa azo.



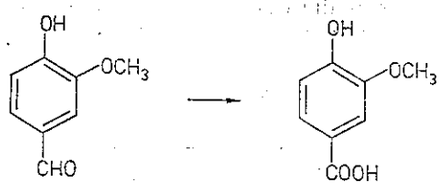
Coloranți azoici de mordant complexați cu crom sau cupru, avînd grupe sulfonice, pentru solubilizare în apă (coloranți de tip Sirius), sînt deosebit de rezistenți și utilizați în vopsitoria modernă.



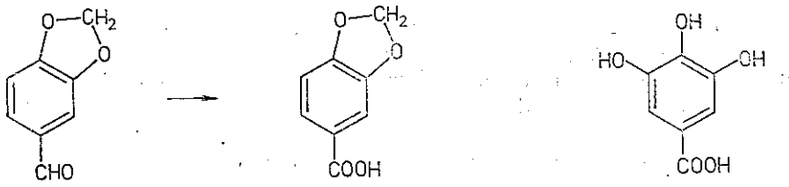
Sirius rubin rezistent

Despre alte tipuri de coloranți de mordant v. § 32.6.3.

Între acizii di- și trihidroxibenzoici merită menționați acidul vanilic (format prin oxidarea vanilinei), acidul piperonilic (format prin oxidarea piperonalului) și acidul galic (acidul pirogalolcarboxilic) conținut în taninuri.

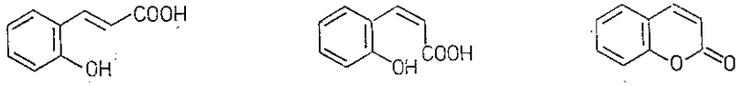


Vanilină Acid vanilic



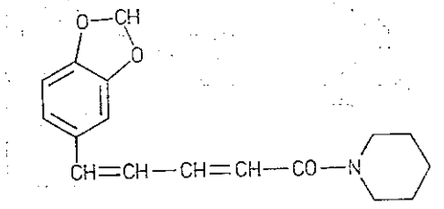
Piperonal Acid piperonilic Acid galic

Între acizii hidroxicinamici numai acidul cumaric (forma *trans*) există sub formă liberă. Acidul cumarinic (forma *cis*) se găsește sub forma lactonei sale, *cumarina*, în sulfină și alte plante. Cumarina are miros de fîn proaspăt cosit și servește în parfumerie ca fixator al mirosului.



Acid cumaric Acid cumarinic Cumarină

Piperina, principiul cu gust arzător din piper, este piperidida acidului piperic.



Piperină

30.3. DESPRE TANINURI NATURALE ȘI SINTETICE

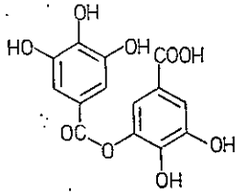
Sub numele de taninuri se cuprind substanțe de origină vegetală utilizate în practică pentru tăbăcirea pielor. Procesul de tăbăcire are scopul de a transforma pielea crudă (imbibată cu apă) într-un material inpermeabil și rezistent la degradări biochimice. Materiile tanante sau taninurile înlocuiesc apa din proteinele piclii fixîndu-se prin legături de hidrogen sau chimice de grupele reactive din proteine. Pielea tăbăcită devine inpermeabilă și rezistentă.

Substanțe cu proprietăți tanante se găsesc în coaja, frunzele și fructele multor plante. În plantele din regiunile temperate se găsesc tani-

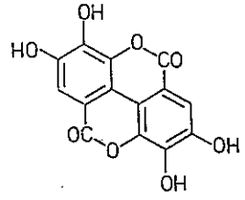
nuri în coaja de stejar, salcîm, molid, mesteacăn. În plante din regiunile calde, exotice, se găsesc în specii de accacia, eucalipt etc. Cantităţi mari de tanin se găsesc în ghindele unor stejari şi mai ales în unele excrescenţe formate pe frunzele anumitor stejari, produse de înţepătura unei viespi (gogoşile de ristic, nucile de Alep, cunoscute sub numele de tanin turcesc sau tanin chinezesc).

Din punct de vedere structural, taninurile se pot împărţi în două categorii: taninuri hidrolizabile şi taninuri nehidrolizabile sau taninuri catehinice.

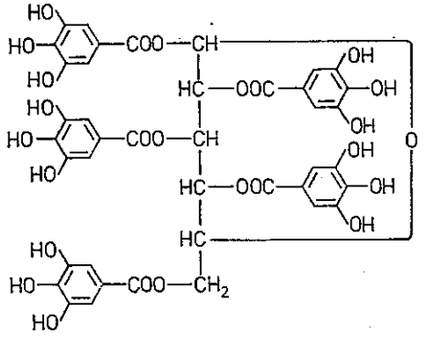
Taninurile hidrolizabile numite galotaninuri şi elagotaninuri sînt formate dintr-un zahăr, (de obicei glucoza) esterificat cu acid galic şi derivaţi ai acestuia (acid *meta*-galoilgalic şi acid elagic).



Acid *m*-galoilgalic



Acid elagic



Taninurile nehidrolizabile aparţin clasei compuşilor heterociclici benzopiranici (v. § 31.5.4); ei dau la topire cu hidroxid de sodiu, pirocatehină.

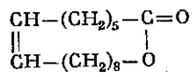
Galotaninurile (între care se numără taninul turcesc şi taninul chinezesc) au fost cercetate de E. Fischer şi K. Freudenberg (1908); cercetările au fost continuate de M. Bergmann, O. Th. Schmidt, R. D. Haworth etc.

Taninuri sintetice. Unele taninuri sintetice înlocuiesc parţial (taninuri auxiliare), iar altele înlocuiesc total (taninuri de înlocuire) taninurile naturale. În principiu, taninurile sintetice sînt răşini sintetice de tip novolac sulfonat (v. § 24.6.1.F.c). Taninurile auxiliare conţin grupe $-SO_3H$ libere

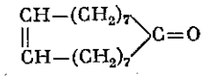
iar cele de înlocuire au aceste grupări transformate în grupe $-SO_2-$ (sulfone). Fixarea pe proteinele din piele are loc prin legături de hidrogen.

30.4. LACTONE NATURALE

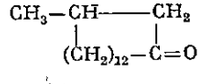
În natură se găsesc lactone macrociclice cu proprietăţi fiziologice variate. Unele lactone macrociclice au proprietăţi odorante. Astfel ambretolida, o lactonă nesaturată cu 16 atomi de carbon, dintr-o plantă crescînd în India (*Hibischus abelmoschus*), are mirosul cetonelor macrociclice, cibetona şi muscona, din moscul natural, produs de animalul de mosc (*Moschus moschiferus*).



Ambretolida

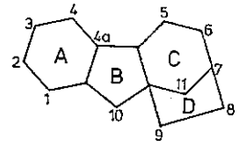


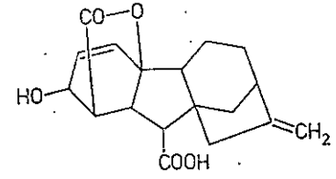
Cibetona



Muscona

Giberelinele sînt lactone policiclice cu acţiune de stimulatori de creştere a plantelor (hormoni vegetali). Iniţial giberelinele au fost izolate din ciuperca *Giberella fujicuroi* (Kurosawa, 1926) şi mai tîrziu şi din alte plante ca fasolea, dovlecii etc. Există numeroase gibereline cu utilizări practice în agricultură. Toate giberelinele au un inel lactonic grefat pe un inel hidrocarbonat policiclic (în poziţiile 1,4).

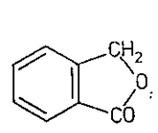


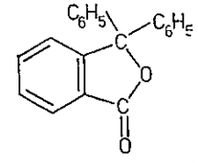


Giberelină A7

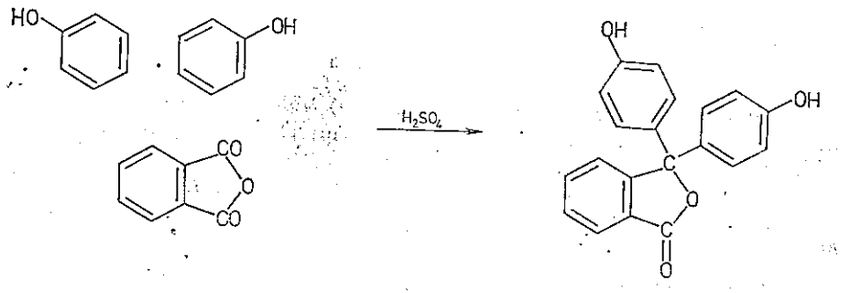
30.5. FTALIDE. FTALEINE. COLORANŢI FTALEINICI

Ftalida, lactona acidului *orto*-hidroximetilbenzoic, şi difenilftalida, lactona acidului trifenilmetanol-*orto*-carboxilic, sînt substanţele de bază ale unei clase însemnate de coloranţi, ftaleinele.

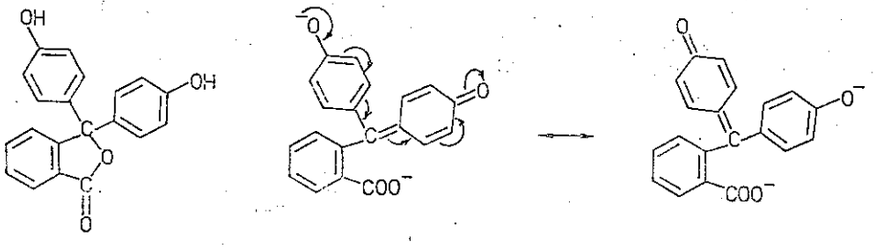




Termenul cel mai reprezentativ al clasei, fenolftaleina, se obține prin condensarea fenolului cu anhidrida ftalică, în prezență de acid sulfuric.

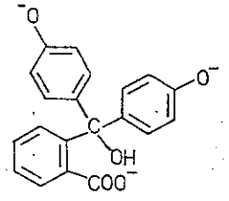


Culoarea fenolftaleinei variază cu *pH*-ul soluției, de aceea fenolftaleina se utilizează ca indicator. În mediu acid și pînă la *pH* 8 soluția de fenolftaleină este incoloră. La *pH* 8 culoarea virează în roșu-violet intens și se menține pînă la *pH* 12 după care soluția se decolorează iar.



Formă lactoidă
incoloră
pH 1-8

Formă chinoidă
roșu – violet
pH 8-12



Bază carbinolică
incoloră
pH >12

Schimbarea culorii fenolftaleinei se datorează unor modificări structurale. În forma incoloră (*pH* 1—8) fenolftaleina are structura unei

lactone (ftalidă) cu hidroxili fenolici. În mediu bazic (*pH* 8—12) fenolftaleina are structura unui dianion, colorat roșu-violet. Decolorarea soluției în mediu puternic bazic (hidroxid concentrat) se datorează formării unei baze carbinolice.

Închiderea și intensificarea culorii în dianionul fenolftaleinei se datorează formării unui sistem electronic cu conjugare extinsă între atomii de oxigen din pozițiile *para* ale celor două inele benzenice prin intermediul sistemului de electroni π din aceste două nuclee. Cele două structuri limită echivalente formulate cu un inel fenolic și un inel *para*-chinoid, simbolizează faptul că în starea reală a moleculei electronii sistemului conjugat sînt delocalizați. Grupele hidroxil (sub formă de anion) au rolul de a contribui la intensificarea conjugării; ele se numesc grupe auxocrome (v. § 32.7). Întregul sistem conjugat care determină culoarea se numește *sistem cromofor* (chroma phoros, cu semnificația de purtător de culoare).

Întrebări

● 30.1. Scrieți formulele următorilor hidroxiacizi.
a. acid glicolic, b. acid lactic, d. acid mandelic, e. acid malic, f. acid tartric, g. acid citric, h. acid aconitic.
● 30.2. Arătați care din hidroxiacizii de la întrebarea 30.1 prezintă enantiomerie. Scrieți enantiomerii cu configurația *R* ai acestor hidroxiacizi.
● 30.3. Demonstrați înrudirea cu D-(+)-gliceralddehida a acidului D-(—)-lactic. Explicați ce se înțelege prin configurație relativă.
● 30.4. Demonstrați înrudirea acidului D-(+)-tartric cu acidul D-(—)-gliceric și D-(—)-gliceralddehida.
Arătați convențiile pentru stabilirea înrudirilor configurative la zaharuri și la acizii α-substituiți.
● 30.5. Propuneți metode de sinteze pentru acidul lactic și acidul mandelic.
● 30.6. Hidroliza acidului α-brompropionic poate avea loc SN2 și SN1. Arătați în ce condiții decurge reacția de hidroliză cu inversie, racemizare, reținerea configurației. Explicați.
● 30.7. Inversia Walden a fost observată la acidul clorsuccinic. Arătații reacțiile care au dus la această observație. Discutați interpretarea reacțiilor.
● 30.8. Arătați metode pentru a obține următorii α-hidroxiacizi:
a. α-hidroxipropionic, b. 1-hidroxiciclohexil-1-acetic, c. α-hidroxiizovalerianic.
● 30.9. Cum distingeți între un α, β sau γ-hidroxiacid pe baza comportării la încălzire?
● 30.10. α-Hidroxiacizii suferă o transformare caracteristică la încălzire cu acid sulfuric. Arătați care este această reacție.
● 30.11. Arătați modul în care se poate obține acid (—)-malic (natural) din a. acid fumaric, b. acid (—)-clorsuccinic, c. acid (+)-clorsuccinic.
● 30.12. Arătați formarea acizilor *meso*-tartric și tartrici racemici din acizii fumaric și maleic.
● 30.13. Cum reacționează acidul citric și acidul tartric în prezență de acid sulfuric?
● 30.14. Unii coloranți de mordant conțin restul de acid salicilic.
a. Arătați o metodă de obținere a acidului salicilic cu aplicație industrială.
b. Dați un exemplu de colorant de mordant și arătați rolul metalului tranzițional.
● 30.15. Scrieți formulele fenolftaleinei în mediu bazic și în mediu acid. Arătați sistemul cromofor.
● 30.16. Ce se obține la tratarea γ-butirolactonei cu următorii reactivi: a. HBr în CH_3OH, b. NH_3 în soluție apoasă concentrată, c. $C_6H_5NHNH_2$.
● 30.17. Ce se obține la reducerea acidului benzofenon-*orto*-carboxilic cu zinc în acid acetic?
● 30.18. Cum se poate distinge o γ-lactonă de o δ-lactonă? Care hidrolizează mai repede?

31. COMPUȘI HETEROCICLICI CU CARACTER AROMATIC CU UN HETEROATOM

Compușii heterociclici care conțin în ciclu unul sau mai mulți heteroatomi (O, N, S sau alte elemente) legați de atomi de carbon sp^3 (saturați) au proprietățile chimice generale cu totul asemănătoare cu cele ale compușilor aciclici avînd aceleași grupe funcționale. În această categorie se încadrează eterii ciclici, aminele cliclice, anhidridele și imidele ciclice, lactonele și lactamele etc. Din acest motiv acești compuși au fost tratați împreună cu cei aciclici.

Există compuși heterociclici în care heteroatomul este cuprins într-un sistem ciclic format din atomi de carbon sp^2 (nesaturați). Acești compuși diferă însă de compușii analogi din seria aciclică. Ei nu au caracterul nesaturat al acestora, ci se disting prin stabilitate asemănătoare cu cea întîlnită la compușii aromatici. Această categorie de compuși heterociclici formează o clasă aparte denumită a *compușilor heterociclici cu caracter aromatic.*

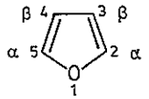
Există un număr mare și variat de compuși heterociclici cu caracter aromatic avînd cicluri de diferite mărimi, cu unul sau mai mulți heteroatomi identici sau diferiți între ei (cei mai importanți cu O, S, N). Numeroși compuși heterociclici intră în compoziția produșilor naturali cu importanță vitală (proteine, acizi nucleici, vitamine etc.). De asemenea, numeroase medicamente naturale sau sintetice, alcaloizi, coloranți naturali și sintetici, antidăunători etc., sînt compuși heterociclici cu caracter aromatic.

În cele ce urmează vor fi tratate numai cîteva sisteme heterociclice fundamentale cu inele de cinci și de șase atomi, mono- și poliheteroatomice cu O, N, S, și derivații lor anelați cu inele benzenice.

31.1. FURAN. TIOFEN. PIROL

31.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Sistemele heterociclice fundamentale cu inel de cinci atomi avînd un singur heteroatom în ciclu se numesc:



Furan

Tiofen

Pirol

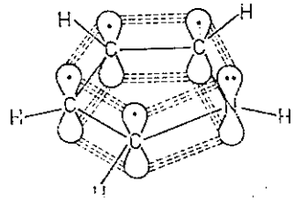
Pozițiile din ciclu se notează cu cifre începînd de la heteroatom. Pozițiile 2 și 5 se numesc poziții α, iar 3 și 4 poziții β.

31.1.2. STRUCTURĂ. CARACTER AROMATIC

Furanul, tiofenul și pirolul, cele trei sisteme heterociclice fundamentale cu inel de cinci atomi cu un heteroatom în ciclu, conțin un sistem de șase electroni, corespunzînd regulii aromaticității lui Hückel ($4n + 2$ electroni π; v. § 10.8). La formarea sextetului aromatic participă 4 electroni π ai celor două legături duble și o pereche de electroni neparticipanți de la heteroatom.

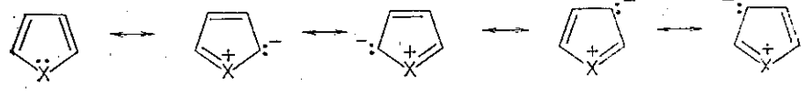
X = O, S, NH

Structura mecanic cuantică a sistemului poate fi descrisă prin patru atomi de carbon hibridizați sp^2, uniți prin legături $\sigma\ sp^2—sp^2$, și fiecare din ei legat de un atom de hidrogen prin legături $\sigma\ sp^2—s$. Orbitalii p nehibridizați ai celor patru atomi de carbon conțin fiecare cîte un electron; heteroatomul are în orbitalul p doi electroni. Prin întrepătrunderea orbitalului p al heteroatomului cu cei patru orbitali ai atomilor de carbon rezultă orbitali moleculari extinși în care se află delocalizați cei șase electroni. Prin această delocalizare (conjugare) sistemul se stabilizează.



Energia de conjugare, E_{conj}, este mai mică la furan (22 kcal·mol^{-1}) decît la pirol (24 kcal·mol^{-1}) și tiofen (28 kcal·mol^{-1}). Din aceste date rezultă că tiofenul are caracterul cel mai aromatic iar furanul este cel mai puțin aromatic. Tendința mai redusă a oxigenului față de azot sau sulf de a participa la conjugare se datorează caracterului mai electronegativ al acestui atom față de ceilalți. Oxigenul își reține mai strîns electronii săi decît sulful care are o atracție mai slabă asupra electronilor din învelișul exterior. Azotul reprezintă o situație intermediară.

Structura electronică a sistemelor heterociclice cu cinci atomi soate fi reprezentată prin structurile limită I—III; structurile II, cu arcini apropiate, contribuie cu o pondere mai mare decît structurile III.



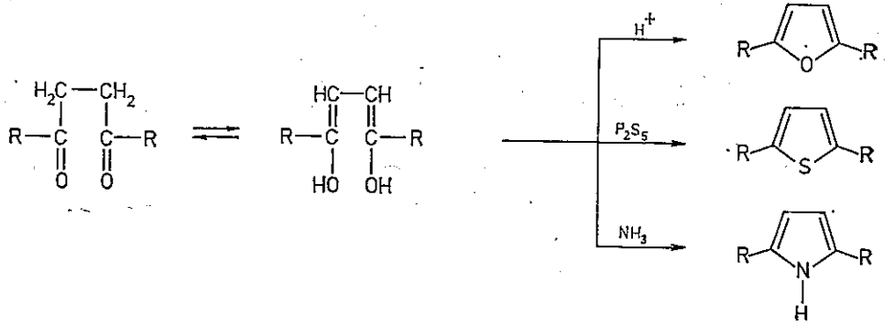
I IIa IIb IIIa IIIb

Prin implicarea electronilor neparticipanţi ai heteroatomului la conjugarea cu electronii π ai inelului, heteroatomul este sărăcit în electroni şi capătă o polaritate pozitivă. Atomii de carbon ai ciclului devin, în schimb, mai îmbogăţiţi în electroni şi ciclul dobîndeşte o polaritate negativă (compară cu anilina sau fenolul din seria benzenului). Aceasta se manifestă în reactivitatea mai mare a acestor nuclee în comparaţie cu benzenul.

Substituenţii pot diminua sau mări densitatea de electroni din nucleu prin efecte inductive şi de conjugare. Substituenţii atrăgători şi acceptori de electroni (efect $-I$ şi $-E$), de ex. grupele COOH, COOR, CHO, NO_2, micşorează densitatea de electroni din nucleu, stabilizînd sistemul faţă de reactanţi electrofili.

31.1.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din compuşi 1,4-dicarbonilici (sinteza Paal-Knorr)

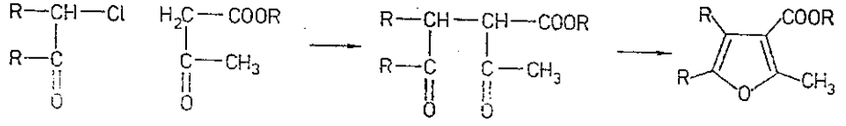


Prin ciclizarea 1,4-dialdehidelor şi a 1,4-dicetonelor, în cataliză acidă, se obţin compuşi cu inel furanic. În prezenţă de pentasulfură de fosfor se formează derivaţi de tiofen; iar în prezenţă de amoniac sau de carbonat de amoniu se obţin derivaţi ai pirolului.

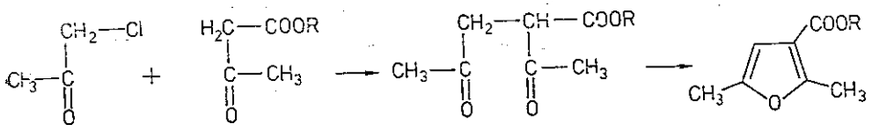
B. Din esteri β-cetonici sau β-dicetone

Din aldehide sau cetone α-substituite şi esteri β-cetonici sau 1,3-dicetone se obţin derivaţi substituiţi ai furanului şi ai pirolului prin mai multe variante experimentale.

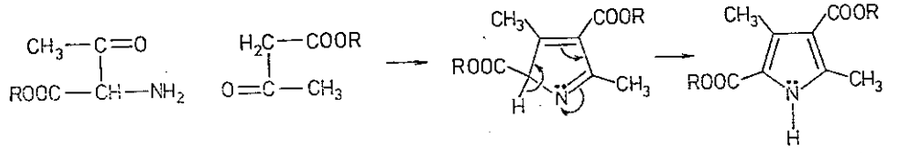
a. Derivaţi ai furanului se obţin din esteri β-cetonici şi α-clorcetone (Feist, 1902).



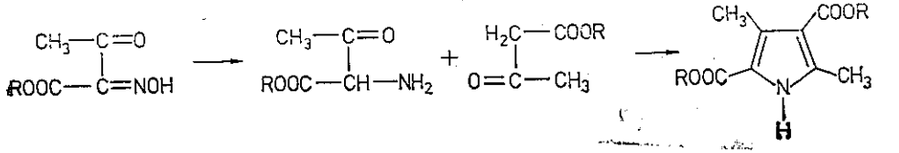
Din ester acetilacetic şi monocloracetonă se obţine 2,5-dimetil-3-carbetoxi-furan.



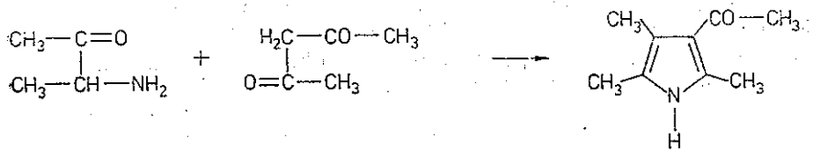
b. Derivaţii pirolului se obţin din esteri β-cetonici şi α-aminocetone (snteza Knorr, 1911).



În locul aminocetonelor se poate lucra cu izonitrozocetone care se reduc cu zinc în soluţie acidă (acid acetic) în prezenţa esterului β-cetonic. Se obţin pe această cale esteri ai metilpirolilor din care prin hidroliză şi decarboxilare se obţin metilpiroli. Astfel, din esterul izonitrozo-acetilacetic şi ester acetilacetic se obţine 2,4-dimetil pirol.



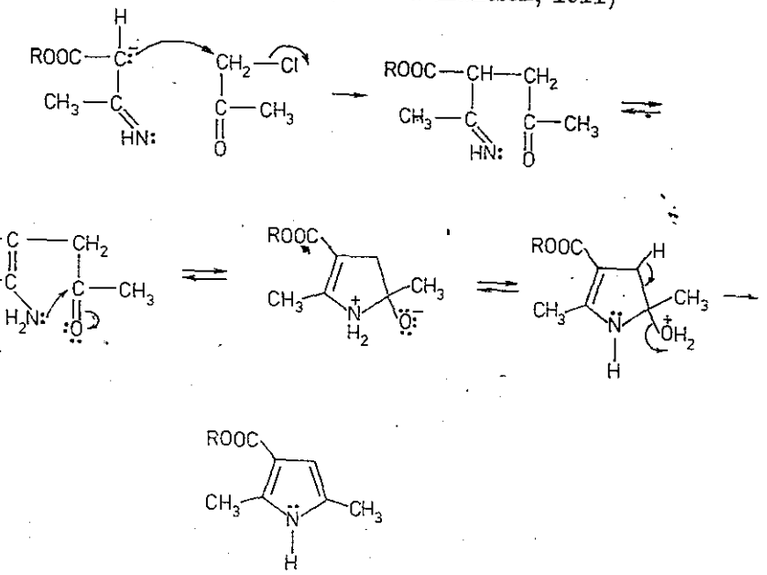
Din β-dicetone se obţin cetone ale metilpirolilor.



C. Sinteze de piroli cu ester β-aminocrotonic

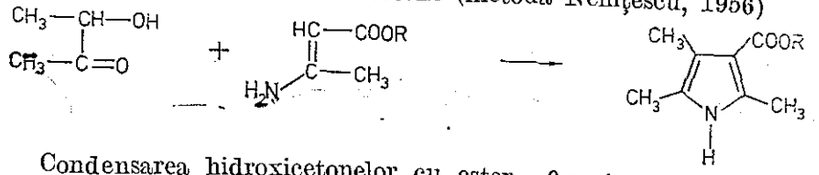
Esterul β-aminocrotonic este utilizat în sinteze de compuşi cu inel pirolic în două variante.

a. Condensare cu clorcetone (metoda Hantsch, 1911)



Conform metodei Hantsch, esterul β-cetonic se tratează cu clorcetonă şi amoniac. Intermediar se formează esterul β-aminocrotonic care reacţionează apoi cu clorcetona.

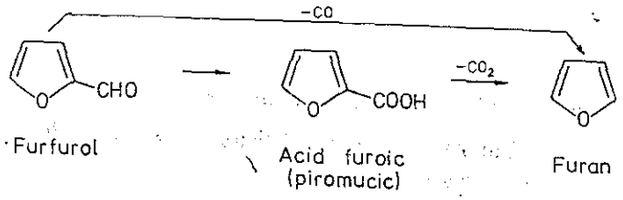
b. Condensarea cu hidroxicetone (metoda Neniţescu, 1956)



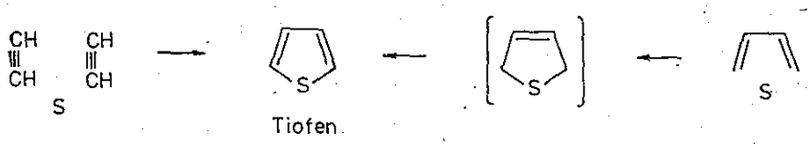
Condensarea hidroxicetonelor cu ester β-aminocrotonic duce la alchil piroli cu grupe diferite în poziţiile 4 şi 5 (C. D. Neniţescu, I. Necşoiu, M. Zalman).

D. Metode speciale de sinteză pentru termenii fundamentali

a. Furanul se obţine din furfurol (produs comercial) prin două variante: oxidarea grupei aldehidice din furfurol la acidul 2-furoic şi decarboxilarea acestuia, sau prin decarbonilarea aldehidei prin încălzire la 400° în prezenţă de cromit de zinc.

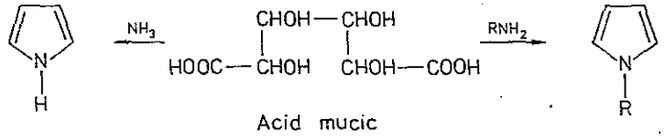


b. Tiofenul se obţine din acetilenă şi sulf la 300°.



Se mai obţine tiofen şi prin încălzirea butanului cu sulf la 500—700°. În aceste condiţii butanul este dehidrogenat întîi la butadienă care reacţionează apoi cu sulful.

c. Pirolul se obţine prin distilarea uscată a sării de amoniu a acidului mucic (obţinut prin oxidarea cu acid azotic a galactozei, v. § 34.2.3.B.b).



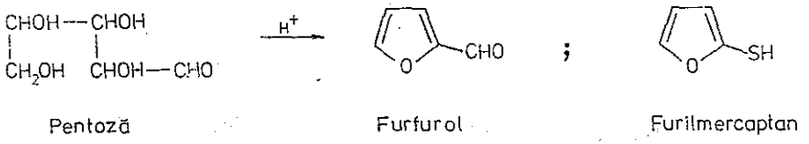
Din sarea acidului mucic cu o amină primară se obţin piroli N-substituiţi.

31.1.4. SURSE NATURALE. METODE INDUSTRIALE

Furanul, tiofenul, pirolul şi unii derivaţi ai lor se găsesc în natură ca atare. Ei intră de asemenea în compoziţia a numeroşi produşi răspîndiţi în natură.

Furanul şi α-metilfuranul (silvanul) se găsesc în cantităţi mici în fracţiunile volatile de la distilarea uscată a lemnului.

Furfurolul, aldehida furanului, se obţine industrial prin încălzirea cu acizi diluaţi a unor materiale bogate în pentozani (tărîţe, coceni, coji de seminţe de floarea soarelui etc.; de la numele de furfur, tărîţe în limba latină, provine numele clasei). Furfurolul este cu totul asemănător în reacţiile sale cu benzaldehida. El constituie materia primă principală, uşor accesibilă, pentru sinteza altor compuşi cu inel furanic (v. § 31.1.6).

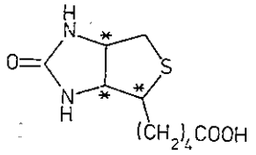


Furfurilmercaptanul este una din componentele care dau aroma cafelei prăjite.

Tiofenul se găseşte în gudroanele de la distilarea cărbunilor de pămînt de unde se separă împreună cu benzenul. Separarea benzenului

(p.f. 80,4°) de tiofen (p.f. 84,1°) nu se poate face prin distilare. De aceea benzenul provenind de la distilarea gudroanelor conţine tiofen. Separarea tiofenului de benzen se face pe cale chimică, prin rafinare cu acid sulfuric; tiofenul fiind mai reactiv decît benzenul, se sulfonează mai repede. Din acidul tiofensulfonic se pune în libertate tiofen prin îndepărtarea grupei sulfonice cu acid diluat.

Biotina (vitamina H), cu rol de factor de creştere care controlează diviziunea celulară la unele microorganisme, este un derivat redus al tiofenului. Biotina are şi rol de coenzimă în reacţii de carboxilare biochimică, de ex. în sinteza acizilor graşi din organismul animal (v. § 29.4).



Biotină

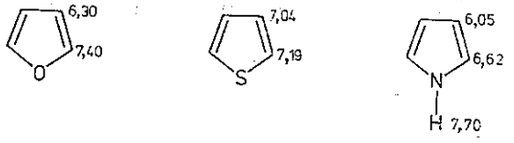
Pirolul se găseşte în cantităţi mici în gudroanele cărbunilor de pămînt de unde a fost izolat de F. Runge în 1834. Apare în cantităţi mai mari în gudroanele de oase şi coarne, materiale bogate în proteine. Inelul pirolic se găseşte în natură în compuşi cu mare importanţă vitală: proteine, colorantul sîngelui (hemul), colorantul verde din frunze (clorofila) (v. § 31.1.7).

31.1.5. PROPRIETĂŢI FIZICE

Furanul (p.f. 31°), tiofenul (p.f. 84,1°) şi pirolul (p.f. 130°) sînt lichide insolubile în apă, solubile în solvenţi organici, cu mirosuri caracteristice.

Spectrele IR ale acestor compuşi nu sînt caracteristice.

Spectrele RMN prezintă următoarele deplasări chimice (δ, ppm):



Se remarcă faptul că numai protonii din tiofen au deplasări tipic aromatice; protonii din furan şi pirol apar în domeniul protonilor olefinici (protonii α din furan sînt dezecranaţi de oxigenul vecin).

Spectrele UV ale furanului, tiofenului şi pirolului sînt asemănătoare şi prezintă o bandă de intensitate mare ($\lambda < 220$ nm, $\varepsilon > 10\,000$; $\pi \rightarrow \pi^*$) şi o bandă caracteristică, atribuită unei tranziţii $n \rightarrow \pi^*$ (furan: λ 250 nm, $\varepsilon = 1$; pirol: λ 350 nm, $\varepsilon = 300$; tiofen: λ 235 nm, $\varepsilon = 4\,500$).

31.1.6. PROPRIETĂŢI CHIMICE

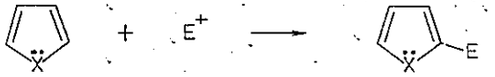
Cele trei sisteme heterociclice monoheteroatomice cu inel de cinci atomi dau reacţii de substituţie electrofilă (caracteristice stării aromatice) şi reacţii de adiţie 1,4 (caracteristice sistemului dienic). În funcţie de ponderea conjugării predomină caracterul aromatic sau cel nesaturat.

Tiofenul, cu energia de conjugare cea mai mare (28 kcal·mol^{-1}), are caracterul aromatic cel mai pronunţat, asemănător cu cel al benzenului. El este stabil termic, stabil faţă de acizi şi dă reacţii de substituţie electrofilă. Tiofenul nu dă reacţii de adiţie în poziţiile 2,5.

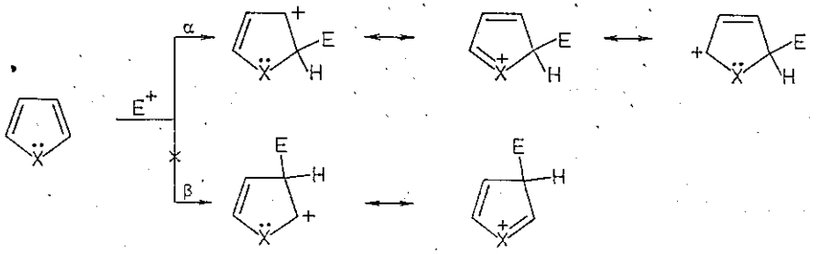
Furanul, cu energia de conjugare cea mai mică (22 kcal·mol^{-1}), are caracter nesaturat pronunţat. El este instabil faţă de acizi, dă reacţii de adiţie în poziţiile 2,5 urmate de deschidere de ciclu. Furanul dă reacţii de substituţie electrofilă, dar din cauza instabilităţii faţă de acizi, reacţiile au loc numai în condiţii experimentale speciale (v. mai departe).

Pirolul, cu energia de conjugare (24 kcal·mol^{-1}) intermediară între furan şi tiofen, are un caracter chimic mai asemănător cu cel al furanului decît cu cel al tiofenului. Pirolul este instabil faţă de acizi, ca şi furanul dînd polimeri nedefiniţi.

A. Substituţia electrofilă



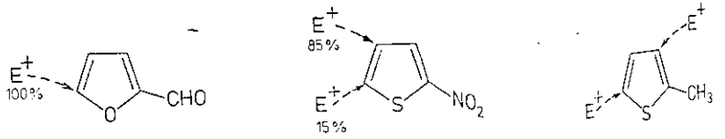
Substituţia electrofilă are loc în poziţia 2 şi 5 (poziţiile α) deoarece intermediarul cationic al substituţiei în aceste poziţii este mai stabilizat prin conjugare decît intermediarul substituţiei în β.



Reactivitatea celor trei sisteme faţă de reactanţi electrofili scade în ordinea: pirol > furan > tiofen ≫ benzen. Reactivitatea furanului şi a pirolului este comparabilă cu a anilinei sau a fenolului; tiofenul este asemănător cu benzenul. Densitatea mărită de electroni la atomii de carbon ai ciclului, datorită conjugării cu electronii heteroatomului, explică mărirea reactivităţii; contribuţia majoră a structurilor limită II explică orientarea substituţiei în poziţia α.

Derivaţii monosubstituiţi ai furanului, tiofenului şi pirolului, avînd substituenţi atrăgători şi acceptori de electroni (grupe CHO, COOH, COOR, NO_2), cu efect $-I$ şi $-E$, au inelul heterociclic dezactivat. Ei

sînt mai stabili, mai puțin sensibili față de acizi. Poziția pe care o va ocupa cel de-al doilea substituent este determinată de efectul de orientare al substituentului (poziția *meta* din benzen este echivalentă cu poziția 4 din sistemul heterociclic de cinci), peste care se suprapune efectul de orientare în poziția α a heteroatomului. La furan domină cel din urmă, la tiofen (mai aromatic) cel dintîi.

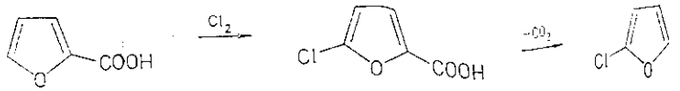


Furfurolul, acidul furoic, 2-nitrofuranul, se substituie în poziția 5 (E = Cl, Br, NO_2). 2-Nitrotiofenul dă la nitrare un amestec în care predomină 2,4-dinitrotiofenul (85%), alături de puțin 2,5-dinitrotiofen (15%). În tiofen grupele metil, cu efect electronic de orientare *orto-para*, dirijează substituția spre pozițiile 3 și 5.

Din cauza sensibilității inelului furanic și pirolic față de acizi, sînt puține reacții de substituție directă cu valoare preparativă. Face excepție tiofenul, stabil față de acizi.

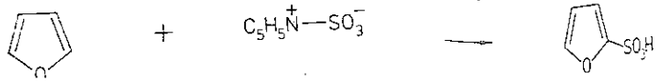
Comportarea în cîteva reacții fundamentale de substituție electrofilă variază de la un sistem heterociclic la altul.

Halogenarea. Furanul, tiofenul și pirolul reacționează (prin substituție) cu clorul, bromul și cu iodul, la temperatură scăzută (−40° la +20°), formînd amestecuri de compuși mono-, di-(2,5), tri-(2,4,5) și tetrasubstituiți. De aceea, α-halogenofuranul se obține prin halogenarea acidului piromucic și decarboxilarea acestuia.

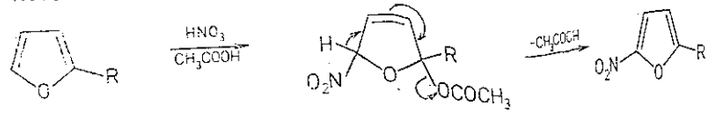


Sulfonarea și nitrarea. Tiofenul se sulfonează la tratare cu acid sulfuric. Grupa sulfonică intră în poziția α. El se sulfonează mai ușor decît benzenul (v. § 31.1.4).

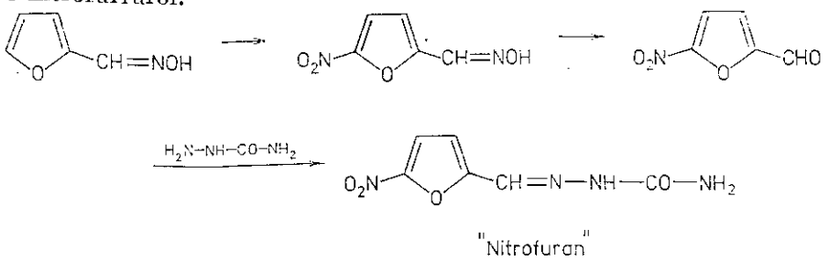
Furanul se rezinifică la tratare cu acid sulfuric. Sulfonarea se face prin tratare cu aductul piridină-SO_3; se obține acid furan-2-sulfonic.



Nitrarea furanului și a furfurolului se face cu un amestec de acid azotic și anhidridă acetică (nitrat de acetil), la −10°. Se obține un produs de adiție, 2-nitro-5-acetoxifuranul, care prin tratare cu piridină elimină acid acetic dînd 2-nitrofuran.



În condițiile de mai sus reacția decurge prin adiție și eliminare. Oxima furfurolului poate fi nitrată cu amestec nitrant (C. D. Nenițescu, C. Bucur, 1949). Se obține 5-nitrofurfuraldoxima care trece la hidroliză în 5-nitrofurfurol.



"Nitrofuran"

Semicarbazona 5-nitrofurfurolului este un medicament bacteriostatic utilizat sub numele de nitrofuran.

Pirolul se rezinifică în prezența de acid sulfuric sau azotic.

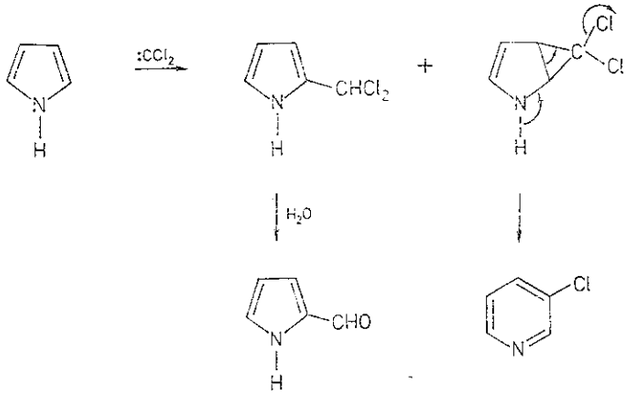
Acilarea. Furanul, tiofenul și pirolul reacționează cu anhidrida acetică în prezență de catalizatori electrofili slabi dînd 2-acetil derivați. Pirolul, foarte reactiv, nu necesită catalizator.

X = O, S, NH

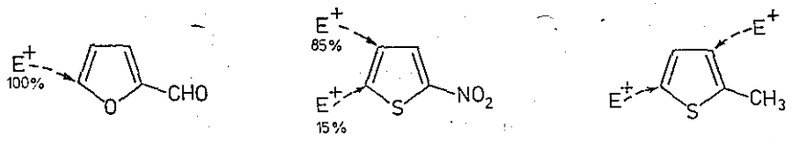
Reacția Friedel-Crafts în forma ei clasică, utilizînd cloruri acide și clorură de aluminiu, nu se poate aplica din cauza rezinificării sistemelor heterociclice de cinci atomi în prezența reactanților acizi.

Aldehida furanului, furfurolul, este produs comercial. Pentru sinteza aldehidelor din clasa pirolului se utilizează metodele pentru sinteze de aldehide fenolice (v. § 19.6.2.F). Metoda Reimer-Tiemann constînd în tratarea pirolului cu cloroform și hidroxid de sodiu dă randamente mici în α-pirolaldehidă din cauza reacției secundare de lărgire de ciclu.

$$CHCl_3 + NaOH \longrightarrow :CCl_2$$



sînt mai stabili, mai puţin sensibili faţă de acizi. Poziţia pe care o va ocupa cel de-al doilea substituent este determinată de efectul de orientare al substituentului (poziţia *meta* din benzen este echivalentă cu poziţia 4 din sistemul heterociclic de cinci), peste care se suprapune efectul de orientare în poziţia α a heteroatomului. La furan domină cel din urmă, la tiofen (mai aromatic) cel dintîi.

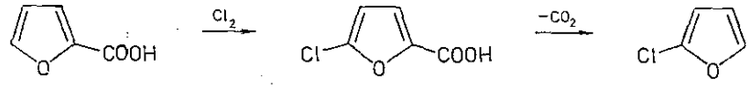


Furfurolul, acidul furoic, 2-nitrofuranul, se substituie în poziţia 5 (E = Cl, Br, NO_2). 2-Nitrotiofenul dă la nitrare un amestec în care predomină 2,4-dinitrotiofenul (85%), alături de puţin 2,5-dinitrotiofen (15%). În tiofen grupele metil, cu efect electronic de orientare *orto-para*, dirijează substituţia spre poziţiile 3 şi 5.

Din cauza sensibilităţii inelului furanic şi pirolic faţă de acizi, sînt puţine reacţii de substituţie directă cu valoare preparativă. Face excepţie tiofenul, stabil faţă de acizi.

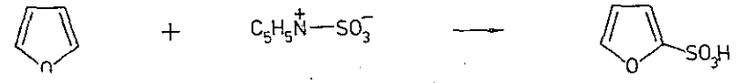
Comportarea în cîteva reacţii fundamentale de substituţie electrofilă variază de la un sistem heterociclic la altul.

Halogenarea. Furanul, tiofenul şi pirolul reacţionează (prin substituţie) cu clorul, bromul şi cu iodul, la temperatură scăzută (−40° la +20°), formînd amestecuri de compuşi mono-, di-(2,5), tri-(2,4,5) şi tetrasubstituiţi. De aceea, α-halogenofuranul se obţine prin halogenarea acidului piromucic şi decarboxilarea acestuia.

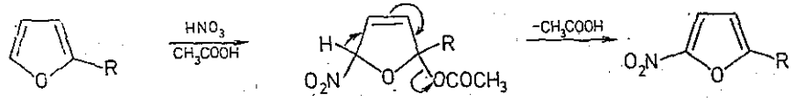


Sulfonarea şi nitrarea. Tiofenul se sulfonează la tratare cu acid sulfuric. Grupa sulfonică intră în poziţia α. El se sulfonează mai uşor decît benzenul (v. § 31.1.4).

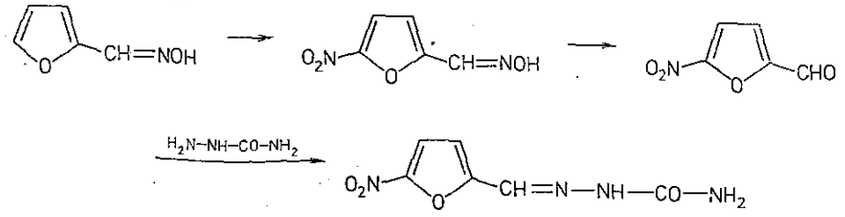
Furanul se rezinifică la tratare cu acid sulfuric. Sulfonarea se face prin tratare cu aductul piridină-SO_3; se obţine acid furan-2-sulfonic.



Nitrarea furanului şi a furfurolului se face cu un amestec de acid azotic şi anhidridă acetică (nitrat de acetil), la −10°. Se obţine un produs de adiţie, 2-nitro-5-acetoxifuranul, care prin tratare cu piridină elimină acid acetic dînd 2-nitrofuran.



În condiţiile de mai sus reacţia decurge prin adiţie şi eliminare. Oxima furfurolului poate fi nitrată cu amestec nitrant (C. D. Neniţescu, C. Bucur, 1949). Se obţine 5-nitrofurfuraldoxima care trece la hidroliză în 5-nitrofurfurol.

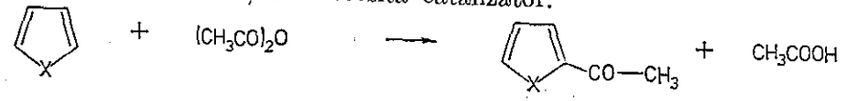


"Nitrofuran"

Semicarbazona 5-nitrofurfurolului este un medicament bacteriostatic utilizat sub numele de nitrofuran.

Pirolul se rezinifică în prezenţa de acid sulfuric sau azotic.

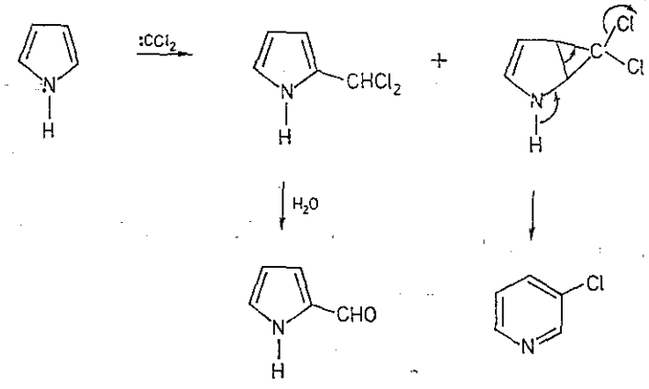
Acilarea. Furanul, tiofenul şi pirolul reacţionează cu anhidrida acetică în prezenţă de catalizatori electrofili slabi dînd 2-acetil derivaţi. Pirolul, foarte reactiv, nu necesită catalizator.



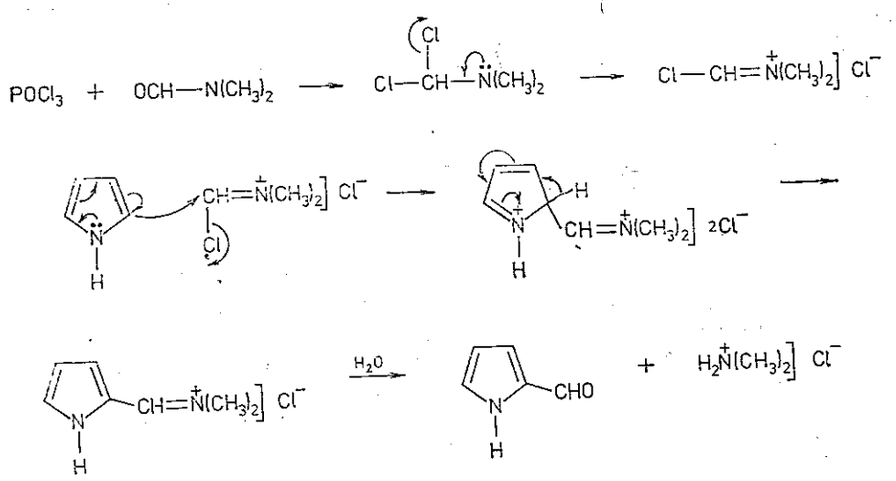
X = O, S, NH

Reacţia Friedel-Crafts în forma ei clasică, utilizînd cloruri acide şi clorură de aluminiu, nu se poate aplica din cauza rezinificării sistemelor heterociclice de cinci atomi în prezenţa reactanţilor acizi.

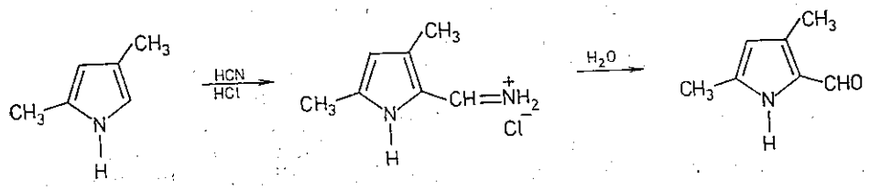
Aldehida furanului, furfurolul, este produs comercial. Pentru sinteza aldehidelor din clasa pirolului se utilizează metodele pentru sinteze de aldehide fenolice (v. § 19.6.2.F). Metoda Reimer-Tiemann constînd în tratarea pirolului cu cloroform şi hidroxid de sodiu dă randamente mici în α-pirolaldehidă din cauza reacţiei secundare de lărgire de ciclu.



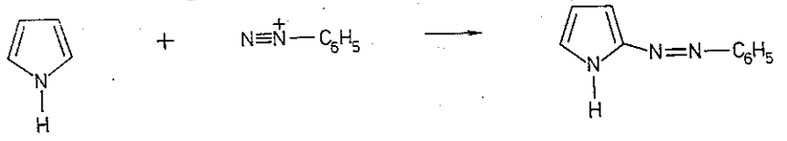
Se obţin randamente bune în α-pirolaldehidă prin tratarea pirolului cu dimetilformamidă şi oxiclorură de fosfor (reacţie Vilsmeier).



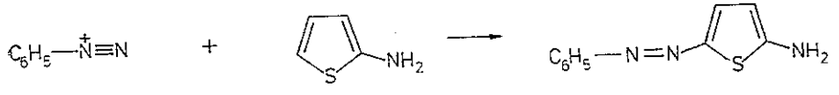
Alchilpirolii, stabili faţă de acizi, dau aldehide la tratare cu acid cianhidric şi acid clorhidric uscat (metoda Gattermann).



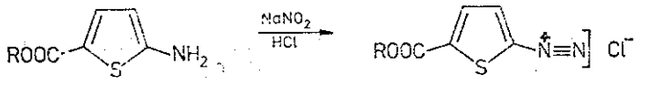
Cuplarea. Pirolul se comportă faţă de derivaţii diazoici aromatici ca şi fenolul. El dă reacţii de cuplare în poziţia α.



2-Aminotiofenul cuplează cu clorura de benzendiazoniu în poziţia 5.



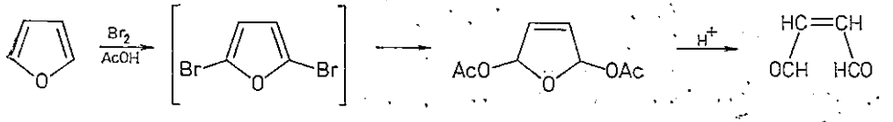
2-Aminotiofenii substituiţi în poziţia 5 cu grupe atrăgătoare de electroni pot fi diazotaţi normal ca şi aminele aromatice. Sărurile de diazoniu astfel formate dau reacţii de cuplare cu fenoli sau alte componente de cuplare.



B. Reacţii de adiţie. Deschideri de ciclu în clasa furanului

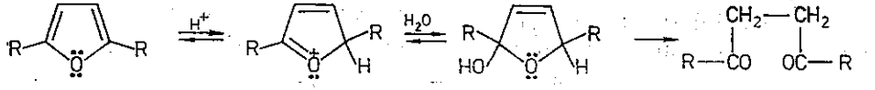
Furanul este sistemul cel mai nesaturat. El dă reacţii de adiţie în poziţiile 2,5 comportîndu-se ca o dienă ciclică.

La tratarea cu brom în metanol sau acid acetic, în prezenţă de acetat de sodiu, se obţine un produs de adiţie stabil, de ex. 2,5-diacetoxi-2,5-dihidrofuran. Prin hidroliza acidă a acestuia se formează dialdehida maleică.

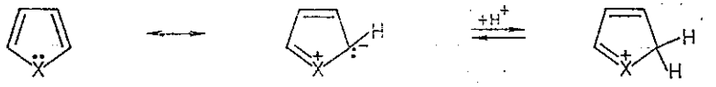


Deschiderea inelului furanic, în cataliză acidă, are loc şi la tratarea compuşilor cu inel furanic cu metanol în prezenţă de acid sulfuric. Reacţia este inversul reacţiei de formare a inelului furanic din compuşi 1,4-dicarbonilici (v. sinteza Knorr-Paal, § 31.1.3).

Mecanismul acestei reacţii are ca etapă iniţială protonarea inelului furanic urmată de reacţia cationului format cu metanolul (sau cu apa în cazul în care se lucrează în acest solvent).

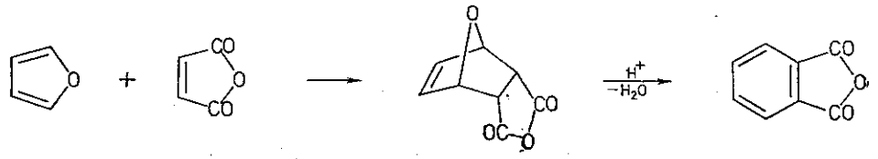


Protonarea inelului furanic şi pirolic la unul din atomii de carbon ai ciclului distruge starea aromatică. Aceasta explică uşurinţa cu care au loc reacţiile de polimerizare şi rezinificare ale acestor compuşi în prezenţă de acizi.



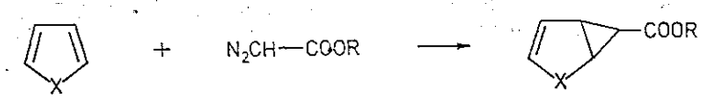
Tiofenul, mai puţin nesaturat, se protonează numai cu acid sulfuric concentrat, de aceea este mai stabil.

Sinteza dien. Furanul dă reacţii de cicloadiţie 4 + 2, prezentînd o reactivitate comparabilă cu a ciclopentadienei. Din aducţii formaţi se poate elimina atomul de oxigen în cataliză acidă.



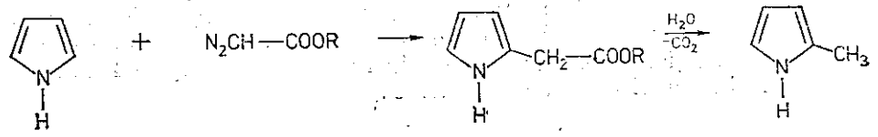
C. Reacţia cu ester diazoacetic

Esterul diazoacetic reacţionează cu furanul şi tiofenul dînd produşi cu inel ciclopropanic, rezultaţi prin adiţie la o dublă legătură.



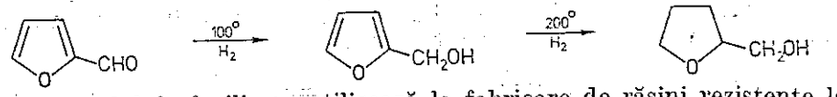
X= O, S

Pirolul tratat cu ester diazoacetic dă ester α-pirilacetic, din care prin hidroliză şi decarboxilare se obţine α-metilpirol (C. D. Neniţescu şi E. Solomonică, 1932).

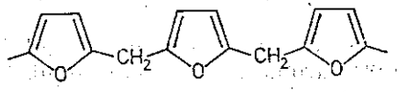


D. Reducere. Oxidare

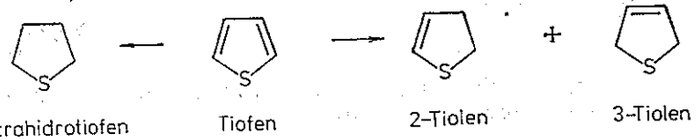
Furanul se reduce catalitic la tetrahidrofuran (THF). Furfurolul dă prin reducere alcool furfurilic sau, în condiţii mai energice, alcool tetrahidrofurfurilic.



Alcoolul furfurilic se utilizează la fabricare de răşini rezistente la coroziune, formate din catene policondensate de tip novolac.



Reducerea tiofenului în prezenţă de catalizatori rezistenţi la compuşi cu sulf duce la tetrahidrotiofen; cu sodiu şi amoniac se obţin dihidrotiofeni (tioleni).

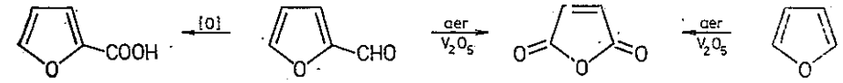


Tetrahidrotiofen Tiofen 2-Tiolen 3-Tiolen

Pirolul se reduce în mod asemănător la di- şi tetrahidroderivaţi.

Pirolidină Pirol 2-Pirolină 3-Pirolină

Oxidarea furanului şi a furfurolului cu aer în prezenţă de V_2O_5 duce la anhidrida maleică.



Prin oxidarea furfurolului cu agenţi oxidanţi se obţine acid piromucic (acid furoic).

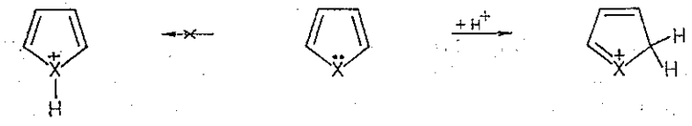
Tiofenul este stabil la oxidare. Acidul tiofencarboxilic se obţine din α-acetiltiofen prin reacţie haloformă.

Oxidarea pirolului duce la maleinimidă.

Maleinimidă

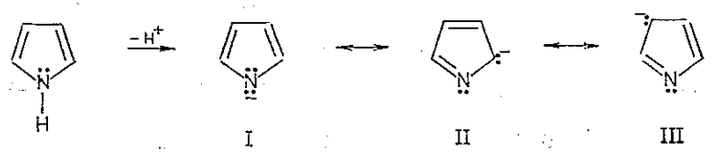
E. Comportarea heteroatomilor din furan, tiofen şi pirol

Din cauza implicării electronilor neparticipanţi la conjugarea inelului heterociclic, heteroatomul pozitivat pierde caracterul chimic caracteristic din eteri, tioeteri sau amine. Furanul, tiofenul şi pirolul nu formează săruri de oxoniu, sulfoniu sau amoniu la tratare cu acizi tari sau cu halogenuri de alchil, reacţii caracteristice eterilor, tioeterilor şi aminelor alifatice.

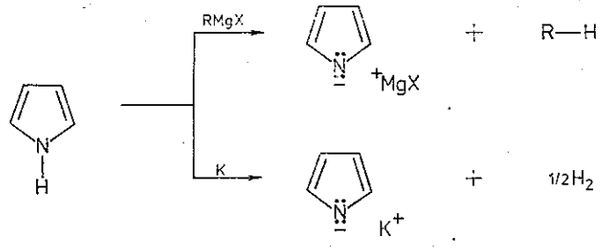


X= O, S, NH

Atomul de azot pozitivat cedează în schimb ușor un proton, formînd un anion cu sextet de electroni, ca și anionul ciclopentadienei, stabilizat prin conjugare. Pirolul are caracter acid.

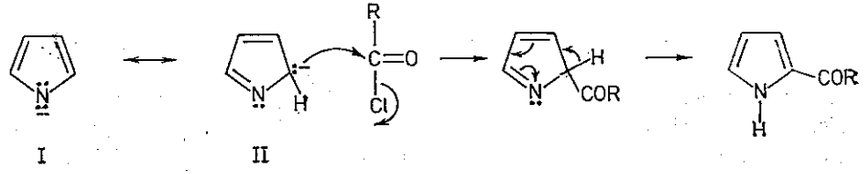


La tratarea pirolului cu potasiu metalic se obține pirolatul de potasiu, sare stabilă în absența apei.



Ca orice compus cu „hidrogen activ", pirolul descompune derivații organo-magnezieni.

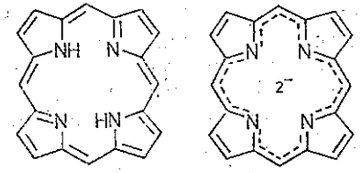
Anionul pirolat se comportă ca un reactant nucleofil. Cu cloruri acide dă un acilderivat în care grupa acil se fixează de atomul de carbon din poziția α. Este o indicație că structura limită II din anionul pirolat are ponderea cea mai mare.



31.1.7. PRODUȘI NATURALI CU INELE PIROLICE

Coloranții din sînge și din frunze conțin un sistem macrociclic format din patru inele pirolice. Sistemul heterociclic de bază, *porfina*, îndeplinește condiția aromaticității (4n + 2 electroni π) avînd un sistem de 18 electroni π delocalizați și două perechi de electroni localizați în două legături N—H.

Structura porfinei este redată mai jos prin două structuri limită. Dianionul porfinei, din complecșii metalici, are sistemul de 18 electroni π.

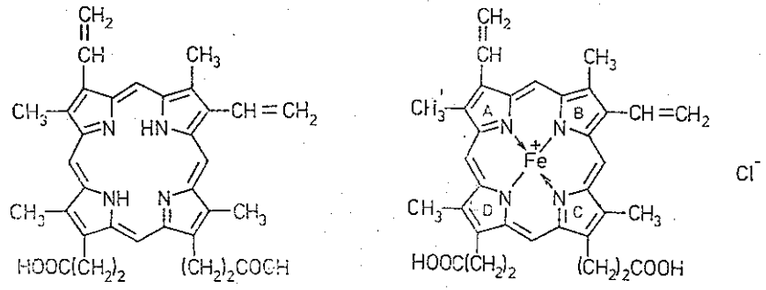


Porfină Dianionul porfinei

Alchil porfinele substituite la atomii de carbon ai inelelor pirolice (numerotate 1—8) se numesc *porfirine.*

Porfina și porfirinele sînt colorate roșu închis. Ele formează complecși cu metale (Fe, Mg, Cu), în care metalul înlocuiește atomii de hidrogen ai azotului. În complecși ca și în dianionul porfinei sistemul este plan și cei 18 electroni implicați în conjugare conferă stabilitate aromatică.

Hemul și *hemina.* Colorantul roșu din sîngele vertebratelor hemoglobina, este o cromoproteidă (v. § 33.2.5). Ea se compune dintr-o proteină, globina, și un colorant pirolic, hemul, cu structură macrociclică, din clasa porfirinelor ($C_{34}H_{32}O_4N_4Fe$). Hemul este o combinație a protoporfirinei cu fer bivalent legat complex. În cursul operațiilor de separare și de purificare pentru îndepărtarea globinei (prin tratare cu acid acetic și clorură de sodiu) are loc oxidarea ferului bivalent la fer trivalent și se obține hemina avînd un atom de clor ionizat ($C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$). Prin eliminarea reductivă a ferului (la tratare cu zinc în acid acetic) se obține protoporfirina.



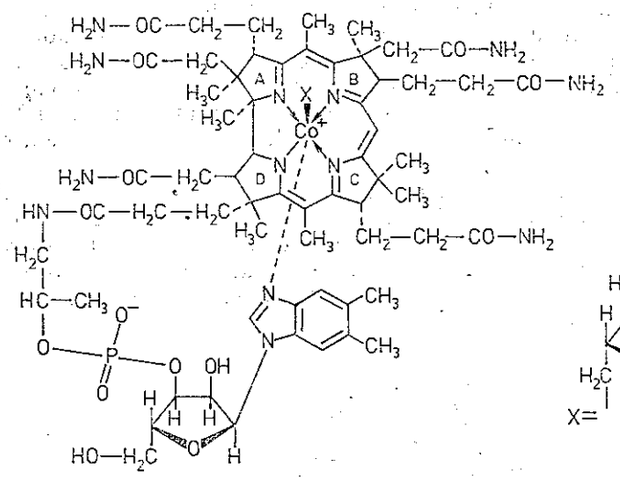
Protoporfirină Hemină

Hemoglobina are rolul de transportor al oxigenului din plămîni în celulele organismului, prin circuitul sanguin.

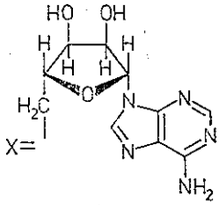
$$\text{Hemoglobina} + O_2 \rightleftharpoons \text{Hemoglobina} \cdot O_2 \text{ (Oxihemoglobina)}$$

În oxihemoglobină oxigenul este legat de atomul de fer. Oxidul de carbon se leagă la ferul din hemoglobină mult mai strîns formînd carboxihemoglobina. Ca și oxihemoglobina, carboxihemoglobina este o combinație reversibilă. La concentrații parțiale mari de oxigen grupa CO poate fi deplasată astfel că hemoglobina își poate relua funcțiunea normală.

Vitamina B_{12}. Sistemul macrociclic al vitaminei B_{12}, numit corină, conţine ca metal complexat, cobaltul. Acesta este strîns legat de atomii de azot şi de o grupă cian.



X=CN, Vitamina B_{12}



Coenzimă-Vitamina B_{12}

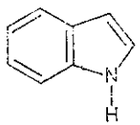
Vitamina B_{12} joacă un rol esenţial în hematopoeză. Lipsa ei produce anemie pernicioasă. Ea a fost izolată din ficat (K. Folkers, 1948; E. L. Smith, 1960) şi a fost obţinută sintetic de R. B. Woodward şi A. Eschenmoser în anul 1972.

Vitamina B_{12} cu un rest de adenosină în locul grupei cian este o coenzimă care participă (fixată pe enzime specifice) în numeroase reacţii biologice, de ex. sinteza metioninei.

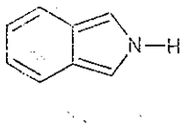
31.2. INDOLUL ŞI COMPUŞI CU INEL INDOLIC

31.2.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

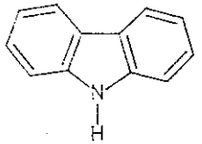
Indolul este 2,3-benzopirol. Un izomer al indolului, 3,4-benzopirolul, se numeşte izoindol. Dibenzopirolul se numeşte carbazol.



Indol

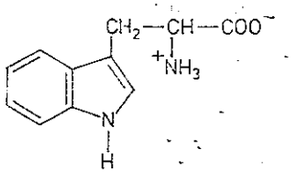


Izoindol

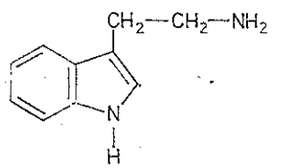


Carbazol

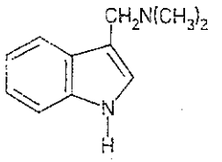
Numeroşi produşi naturali cu inel indolic au numiri comune.



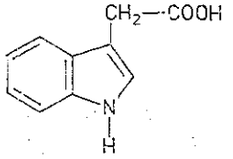
Triptofan



Triptamină



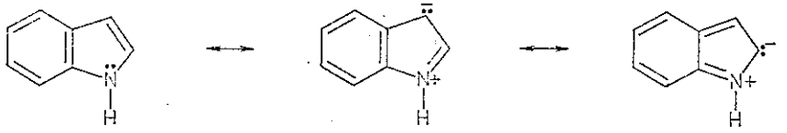
Gramină



Acid indolilacetic

31.2.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

Structura electronică a indolului poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:



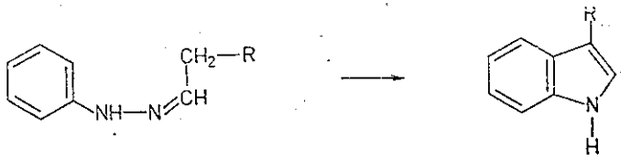
I II III

Structurile limită I şi II, în care inelul benzenic conservă starea aromatică, contribuie cu o pondere mai mare decît structura limită III, în care conjugarea aromatică a benzenului este afectată.

Energia de conjugare a indolului este de 47 kcal · mol^{-1}.

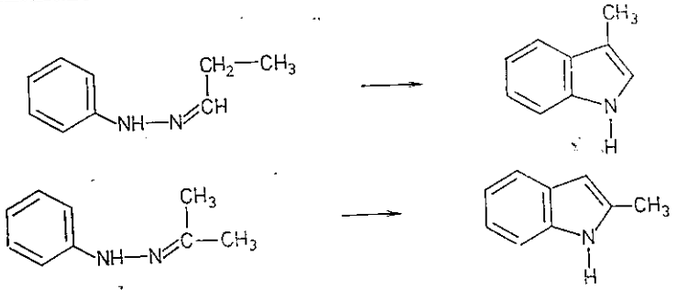
31.2.3. METODE DE SINTEZĂ ÎN CLASA INDOLULUI

A. Din fenilhidrazonele compuşilor carbonilici (sinteza Fischer)



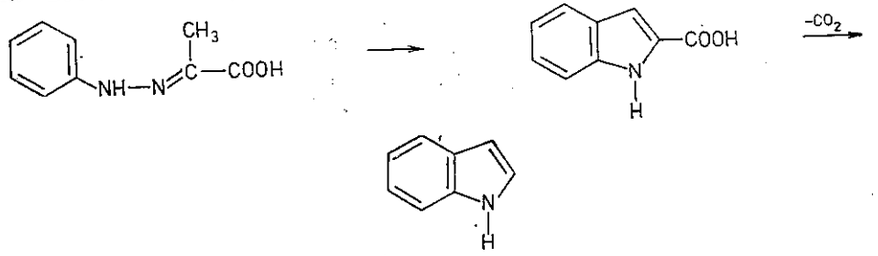
O metodă generală pentru sinteze de derivaţi ai indolului substituiţi cu grupe alchil sau aril în nucleul pirolic constă în ciclizarea fenilhidrazonelor aldehidelor şi cetonelor prin încălzire cu clorură de zinc la aprox. 200° sau cu acid polifosforic la 100° (E. Fischer, 1886).

Din fenilhidrazona aldehidei propionice se obţine β-metil-indol. Din fenilhidrazona acetonei se obţine α-metil-indol.

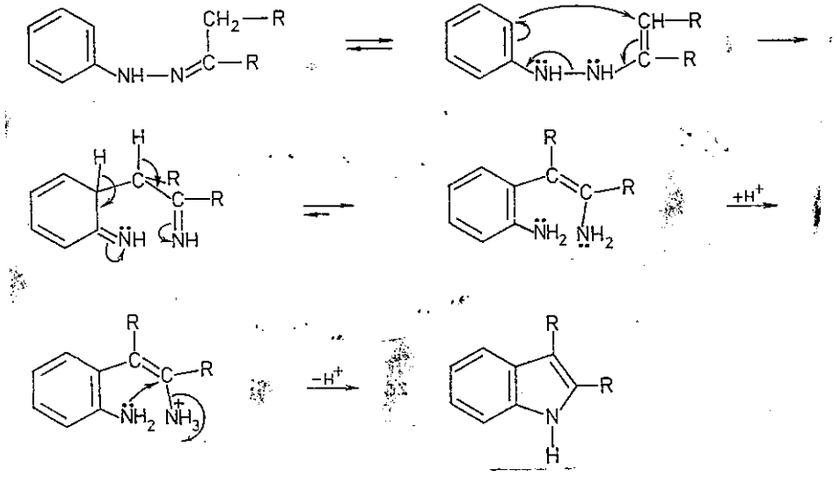


Sinteza indolului din fenilhidrazona acetaldehidei reuşeşte numai în cataliză heterogenă (Al_2O_3) la 300° (N. Suvorov, 1967).

Se poate obţine însă indol din fenilhidrazona acidului piruvic, prin ciclizare în prezenţă de PCl_5 şi decarboxilarea acidului indol carboxilic, la 250°.

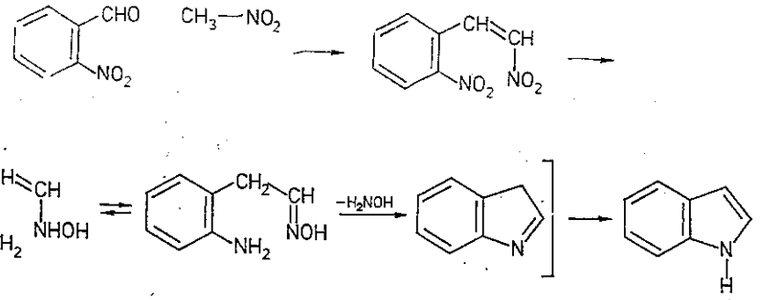


Mecanismul sintezei Fischer implică izomerizarea fenilhidrazonei la hidrazoderivat urmată de o transpoziţie *orto*-benzidinică (v. § 23.4.1).

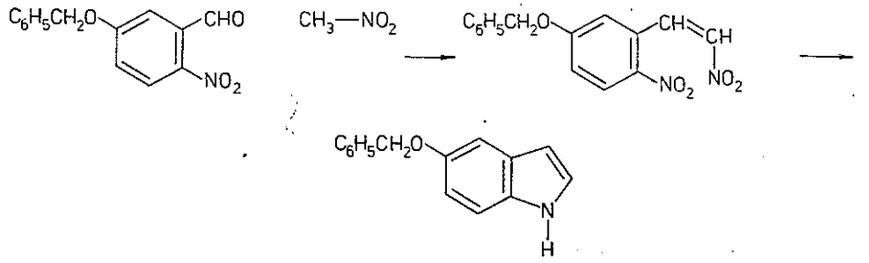


B. Din *orto*-ω-dinitrostiren prin reducere (sinteza Nenițescu).

o, ω-Dinitrostirenul, obţinut prin condensarea *o*-nitrobenzaldehidei cu nitrometan, dă la reducere cu fer în acid acetic un compus hidroxilaminic nestabil care trece în tautomerul cu structura oximei *o*-amino-fenilacetaldehidei; aceasta se ciclizează eliminînd hidroxilamină (C. D. Nenițescu, 1925). Etapele sintezei sînt următoarele:

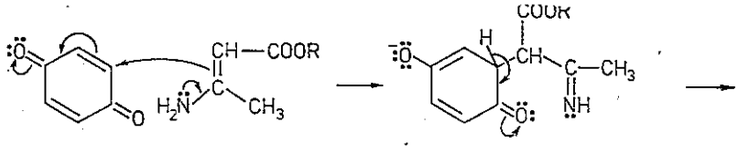


Metoda are aplicaţii vaste pentru sinteze de derivaţi ai indolului substituiţi în inelul benzenic. Din 5-benziloxi-2-nitrobenzaldehidă se obţine 5-benziloxiindol (C. D. Nenițescu şi D. Răileanu, 1958).



5-Benziloxiindolul a fost utilizat pentru sinteza Serotoninei (5-hidroxitriptamina, v. mai departe).

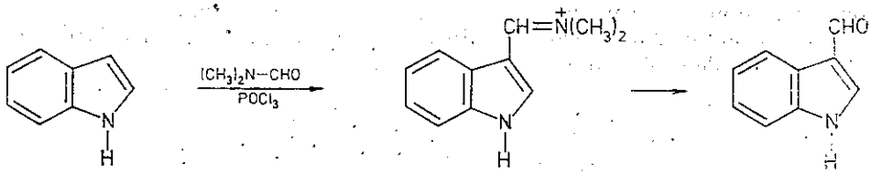
C. Derivaţi de indol din chinonă şi ester β-aminocrotonic (sinteza Nenițescu)



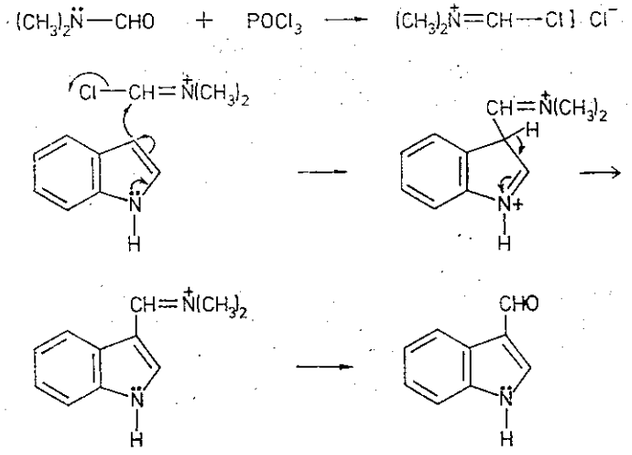
În intermediarul substituției în poziția β structurile limită importante păstrează inelul benzenic intact (deci și energia de conjugare a acestuia). Intermediarul substituției în poziția α ar implica pierderea energiei de conjugare a benzenului prin participarea unei perechi de electroni la conjugare cu inelul pirolic. Astfel de structuri, cu sistem dienic cu conjugare deschisă, sînt defavorizate energetic.

Reacțiile de substituție clasice (nitrare, halogenare, sulfonare) nu prezintă interes în chimia indolului. Mult mai importante din punct de vedere sintetic sînt reacțiile în care indolul se comportă ca un reactant nucleofil la carbonul din poziția β (o enamină ciclică, v. § 24.6.1.B.g).

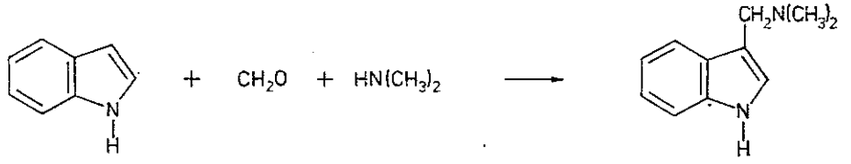
a. Aldehida indolului, ca și la pirol, se obține prin metoda Vilsmeyer (prin tratare cu dimetilformamidă și $POCl_3$).



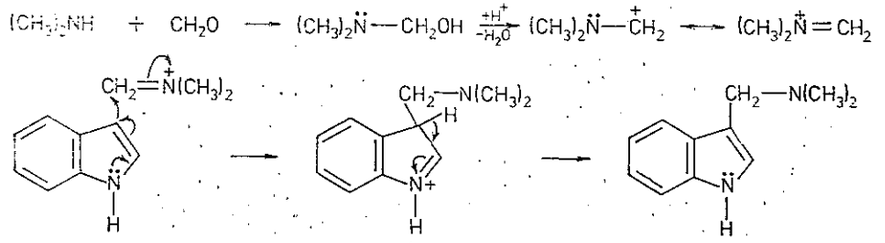
Atomul de carbon din poziția β reacționează cu cationul clorurii de imidoil.



b. Condensarea indolului cu formaldehidă și dimetilamină (reacție Mannich, v. § 24.6.1.B.f) duce la β-dimetilaminometilindol cunoscut sub numele de gramină.



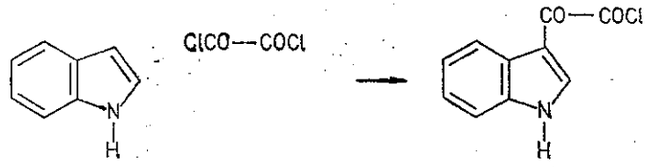
În această reacție carbonul din poziția β a indolului atacă ionul de imoniu format în reacția formaldehidei cu dimetilamina.



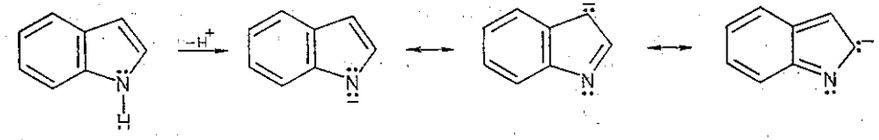
Gramina este un alcaloid care se găsește în orzul încolțit și alte graminee. Grupa $N(CH_3)_2$ din gramină este reactivă. Ca atare sau sub forma sării cuaternare de amoniu, gramina este utilizată în numeroase sinteze de compuși cu inel indolic (v. mai departe).

c. Condensarea indolului cu cloruri acide are loc în poziția β.

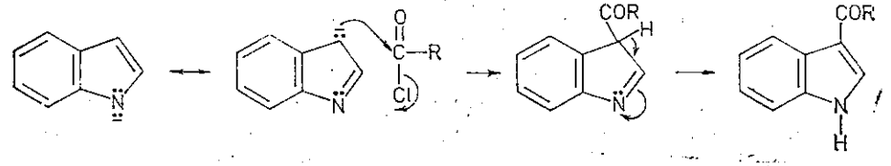
Din indol și clorură de oxalil se obține clorura acidului indolilglioxilic, intermediar în sinteze de alți derivați ai indolului cu importanță biologică (v. mai departe).



d. Reacții ale grupei N—H din indol. Indolul, ca și pirolul, are caracter acid. Prin tratare cu metale alcaline sau cu compuși organo-magnezieni cedează un proton formînd un anion stabilizat prin conjugare.

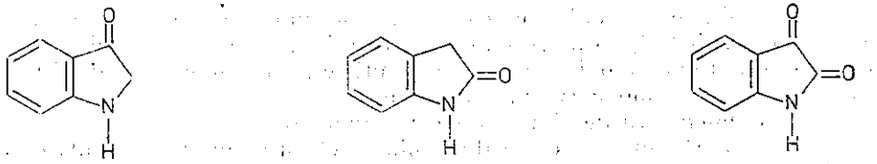


Anionul indolului reacționează cu cloruri acide în poziția β.



Prin reducerea grupei carbonil din acilindoli se obţin alchilindoli.

e. Compuşi oxigenaţi ai indolului. Se cunosc trei compuşi oxigenaţi ai indolului.



Indoxil Oxindol Isatină

Dintre aceştia, indoxilul este cel mai important.
Indoxilul, 3-hidroxiindolul, reacţionează în două forme tautomere.

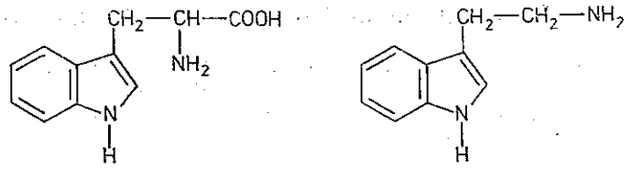
Cetoindolină (formă cetonică) ⇌ Hidroxiindol (formă enolică)
Indoxil

Datele spectrale arată că indoxilul se află sub forma de cetoindolină.
Prin acetilarea indoxilului se poate obţine, în funcţie de condiţiile de lucru, N-acetil-, O-acetil- sau O,N-diacetilindoxil.
Grupa CH_2 din indoxil este puternic activată. Prin oxidare, indoxilul trece în indigo (v. § 31.2.7).
Există numeroase metode pentru prepararea indoxilului, elaborate în vederea sintezei indigoului; cele mai importante vor fi menţionate în § 31.2.7.

31.2.7. UNII PRODUŞI NATURALI CU INEL INDOLIC

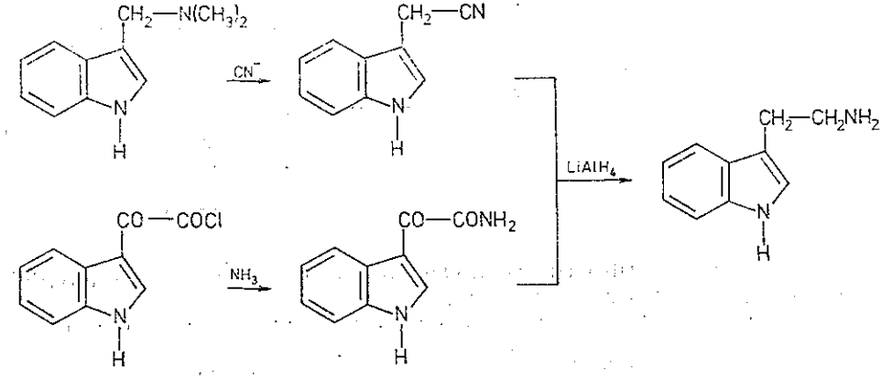
Numeroşi produşi naturali cu importanţă deosebită pentru fiziologia animală şi vegetală sînt derivaţi ai indolului.
Triptofanul, acidul 3-β-indolil-2-aminopropionic, intră în compoziţia proteinelor. Transformările enzimatice ale acestui aminoacid stau la baza

sintezelor biochimice ale majorităţii compuşilor cu inel indolic ce se găsesc în natură.

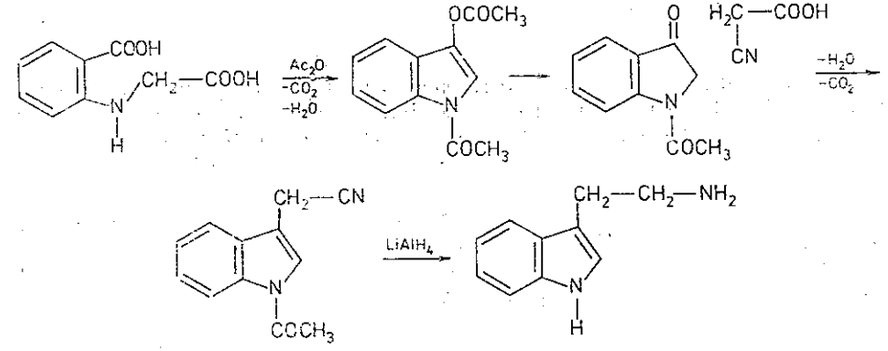


Triptofan Triptamină

Triptamina, 3-(2-aminoetil)-indolul, se formează prin degradarea biochimică a triptofanului. Se obţine sintetic prin reducerea cu hidrură de litiu-aluminiu a nitrilului acidului β-indolilacetic (Sneyder, Pilgrim) sau a amidei acidului β-indolilglioxilic (Specter, Antony, 1954).



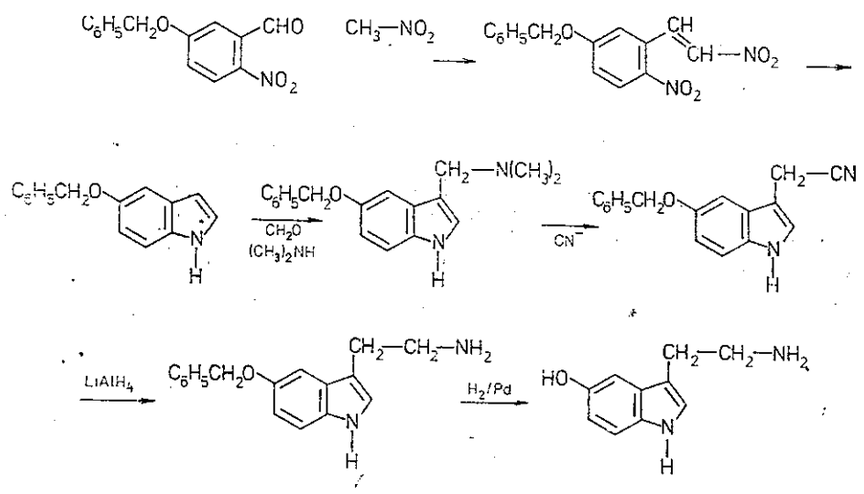
Se poate obţine de asemenea pornind de la acidul antranilic printr-o succesiune de reacţii implicînd sinteza N-acetilindoxilului şi reacţia acestuia cu acidul cianacetic (C. D. Nenițescu, D. Răileanu, 1958).



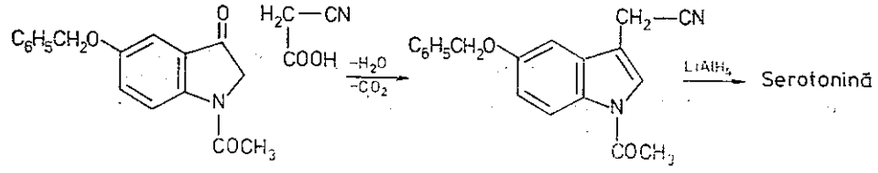
Serotonina, 5-hidroxitriptamina, este agentul vasoconstrictor din serul sanguin, cu acţiune asupra mişcărilor peristaltice ale intestinului;

are efect important asupra sistemului nervos central. Se obţine sintetic pe mai multe căi, utilizînd reacţiile descrise înainte.

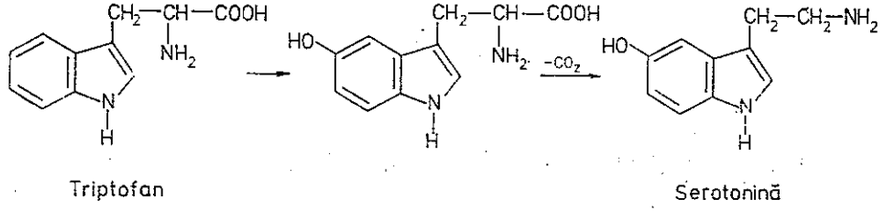
O cale porneşte de la 5-benziloxiindol în care se introduce catena de etilamină prin intermediul graminei respective (B. Witkop, 1954).



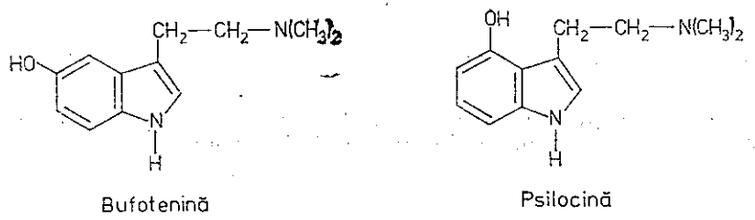
Altă metodă utilizează ca intermediar 5-benziloxi-N-acetilindoxilul (C. D. Nenițescu, D. Răileanu, 1958).



În natură serotonina se formează din triptofan prin oxidare enzimatică la 5-hidroxitriptofan şi decarboxilarea enzimatică a acestuia (v. şi aminoacizi, § 33.1.6.B).



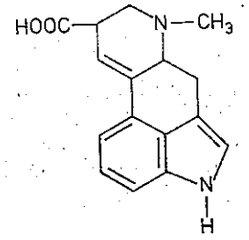
Dimetil derivatul serotoninei, bufotenina, şi izomerul 4-hidroxilat, psilocina, au acţiune halucinogenă.



Bufotenină Psilocină

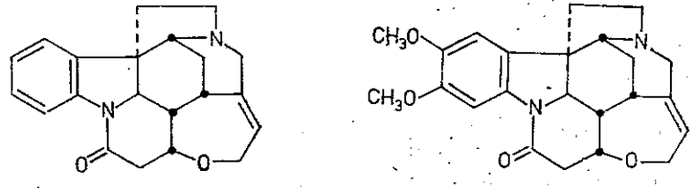
Alcaloizi policiclici cu inel indolic. Sub numele de alcaloizi se înţeleg compuşii azotaţi de origine vegetală, cu structură heterociclică şi cu acţiune fiziologică.

Acidul lisergic natural şi în special dietilamida acidului lisergic, cunoscută sub numele de LSD, care se obţine sintetic din acidul natural, au acţiuni halucinogene din cele mai puternice cunoscute.



Acid lisergic

Stricnina şi brucina sînt toxice puternice.



Stricnină Brucină

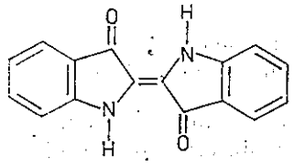
Structura stricninei a fost stabilită chimic de R. Robinson (1946) şi prin analiză cristalografică cu raze X de Bijvoet şi Robertson (1950); sinteza stricninei, realizată de R. B. Woodward (1954), a confirmat structura propusă.

Acidul indolilacetic se formează în natură din triptofan. Este un stimulator al creşterii plantelor (ramuri, rădăcini), avînd rolul unui hormon vegetal (auxină, de la *auxein*, a creşte).

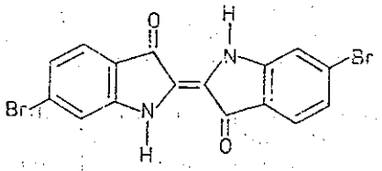
Acidul indolilacetic se obține sintetic din nitrilul său prin hidroliză. Pentru sinteza nitrilului au fost descrise înainte mai multe variante, el fiind intermediar și în sintezele triptaminei.

31.2.8. COLORANȚI DERIVAȚI DE LA INDOL

Doi coloranți, cunoscuți în antichitate și utilizați la vopsirea țesăturilor, avînd schelet indolic sînt indigoul și purpura antică.

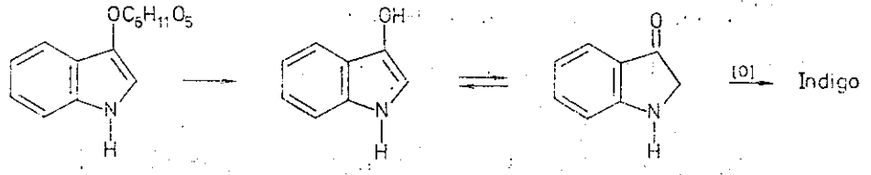


Indigo



Purpura antică

Indigoul nu se găsește ca atare în plantele producătoare de indigo (genul *Indigofera tinctoria*; *I. anil* sau *Isatis tinctoria*) crescînd în India, Egipt și cultivate în Europa începînd din secolul al XVIII-lea. El se găsește sub forma glicozidei indoxilului, numit indican vegetal, din care se formează în cursul prelucrării plantelor prin macerare cu apă. Sub influența unei enzime conținută în plantă, are loc hidroliza glicozidei și punerea în libertate a indoxilului, care se oxidează la aer dînd indigo.



Indican vegetal — Indoxil

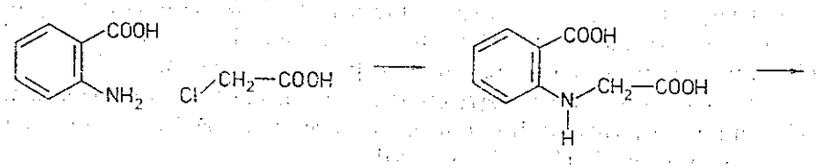
Purpura antică, este 6,6'-dibromindigo. În antichitate se izola dintr-o moluscă, *Murex brandaris*, ce trăiește în Mediterana orientală.

Studiul structurii indigoului a început în 1826 cînd s-a izolat pentru prima oară anilina prin distilarea destructivă a indigoului (F. Runge). Structura a fost stabilită de A. v. Baeyer (1865—1883); ulterior s-au dezvoltat numeroase metode pentru sinteza acestui colorant albastru deosebit de rezistent.

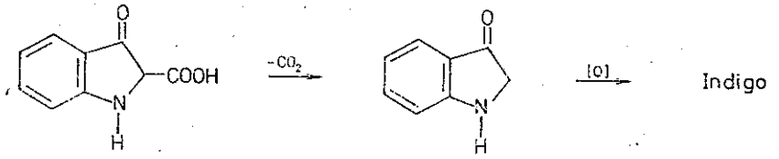
La baza sintezelor indigoului stă sinteza indoxilului care prin oxidare cu aer sau agenți oxidanți, trece în indigo.

O sinteză clasică a indigoului pornește de la acid antranilic. Prin condensare cu acid monocloracetic se obține acidul fenilglicin-*orto*-carboxilic. Acesta se ciclizează, prin topire cu hidroxid de sodiu, la acid indoxilic (acid

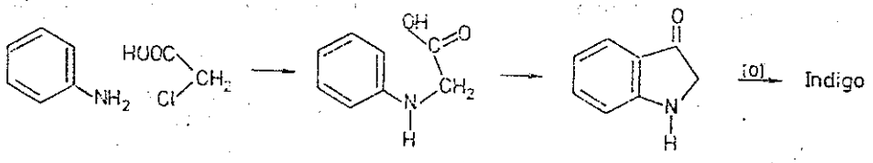
indoxil-α-carboxilic). Acesta fiind un acid β-cetonic se decarboxilează ușor dînd indoxil care se oxidează la indigo (F. Heumann, 1897).



Acid fenilglicin-o-carboxilic



O altă sinteză, de asemenea industrială, pornește de la anilină, care se condensează cu acid monocloracetic și se ciclizează la indoxil prin topire cu hidroxid și amidură de sodiu (hidroxidul de sodiu singur nu dă rezultate bune) (F. Heumann, H. Pfleger, 1901).



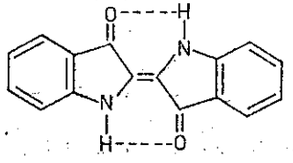
N-Fenilglicină

Fenilglicocolul se obține, în altă variantă, din anilină, formaldehidă și acid cianhidric.

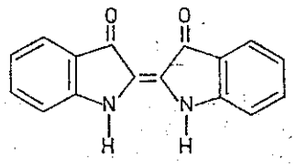
$$C_6H_5-NH_2 \xrightarrow{CH_2O} C_6H_5-N=CH_2 \longrightarrow C_6H_5-NH-CH_2CN \longrightarrow C_6H_5-NH-CH_2COOH$$

Structura și unele proprietăți ale indigoului. Indigoul, pulbere de culoare albastră, cu p.t. 390°, are culoare roșie în stare topită sau în stare de vapori.

Existența legăturii duble între cele două nuclee indoxilice determină existența a doi izomeri *cis-trans*.



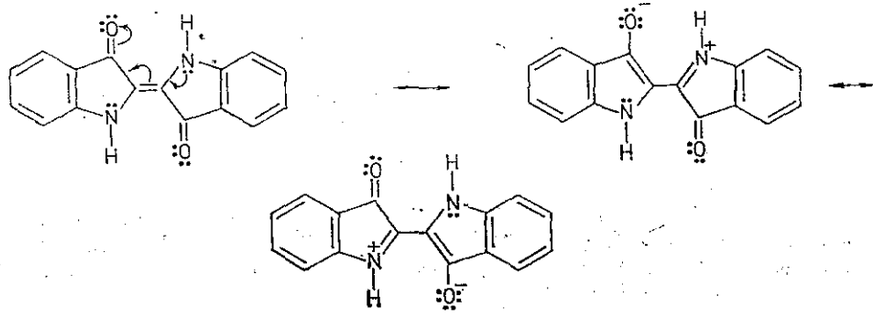
trans – Indigo



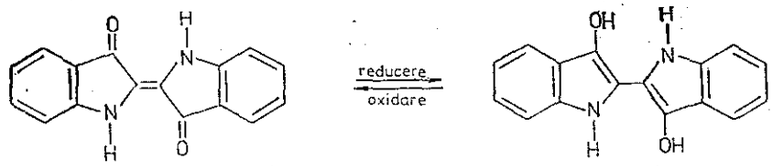
cis – Indigo

trans-Indigoul este stabilizat prin legături de hidrogen intramoleculare. Forma *cis*, extrem de instabilă, a fost pusă în evidenţă spectral, la unii derivaţi ai indigoului. Instabilitatea formei *cis* demonstrează posibilitatea rotaţiei libere în jurul legăturii între cele două nuclee indoxilice şi deci caracterul parţial de legătură simplă al acestei legături.

Aceasta se datoreşte participării apreciabile la starea reală a moleculei a unor structuri limită ionice, cu sarcini despărţite, şi cu legătură simplă între cele două inele indoxilice.



Reducerea indigoului conduce la dihidroindigo, solubil în baze.



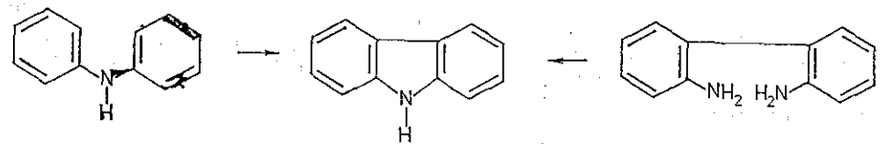
Indigo — Dihidroindigo (leucoderivat)

Pe această reacţie se bazează vopsirea cu indigo. Indigoul, insolubil, este redus cu ditionit de sodiu, în mediu alcalin, şi soluţia de culoare galbenă, numită cadă de indigo, serveşte în vopsitorie. Prin oxidarea dihidroindigoului pe fibră (la tratare cu bicromat sau chiar la expunere la aer) se reface indigoul, albastru.

31.2.9. CARBAZOLUL

Carbazolul sau dibenzopirolul se găseşte în gudroanele cărbunilor de pământ, în cantităţi mari, în fracţiunea de ulei de antracen. Separarea carbazolului se face prin dizolvarea lui în hidroxid de potasiu. Carbazolul ca şi pirolul şi indolul are caracter slab acid, formînd sare de potasiu chiar cu hidroxid.

Carbazolul se obţine sintetic din difenilamină prin trecere în tuburi încălzite sau din diaminobifenil în prezenţă de acizi.



Carbazol

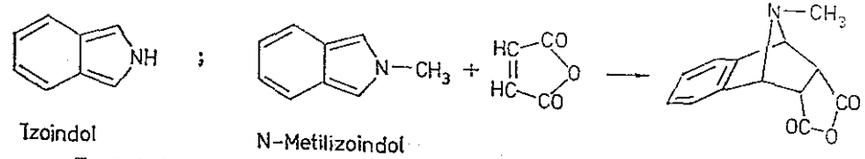
Prin încălzirea carbazolului la 150°, în prezenţă de acetilenă şi catalizatori bazici (KOH), se obţine vinilcarbazol (W. Reppe).

$HC \equiv CH$ — N-Vinilcarbazol

Vinilcarbazolul poate fi polimerizat formînd o masă transparentă, utilizată ca izolator electric.

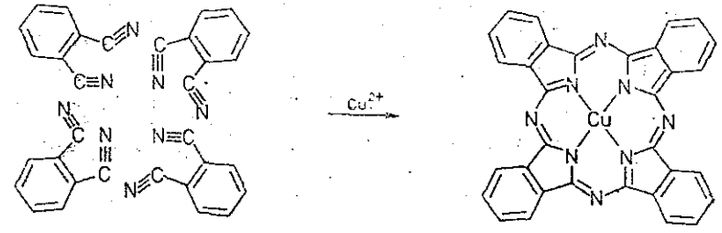
31.2.10. IZOINDOLUL

Izoindolul are structură *orto*-chinoidă. Se cunosc derivaţi ai izoindolului care dau sinteze dien.



Izoindol — N-Metilizoindol

Inelul izoindolic intră în compoziţia unor coloranţi numiţi ftalocianine, a căror structură aminteşte porfirinele. Se obţin din dinitril ftalic şi ioni de metale, de ex. cupru. Servesc ca pigmenţi (albaştri şi verzi).



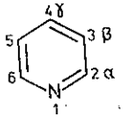
Ftalocianină

31.3. PIRIDINA ŞI COMPUŞI CU INEL PIRIDINIC

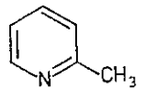
Piridina este termenul reprezentativ al clasei compuşilor heterociclici monoheteroatomici cu inel de şase atomi, cu caracter aromatic. Piridina se aseamănă cu benzenul, din care rezultă formal prin înlocuirea unei grupe CH cu un atom de azot.

31.3.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

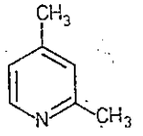
Numerotarea poziţiilor din inelul piridinei începe de la atomul de azot. Poziţiile 2 şi 6 se mai notează cu litera α, 3 şi 5 cu β, iar poziţia 4 cu γ.



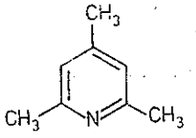
Cele trei metilpiridine se numesc picoline (α, β şi γ), dimetilpiridinele se numesc lutidine şi trimetilpiridinele se numesc colidine.



α-Picolină



2,4-Lutidină



Colidină

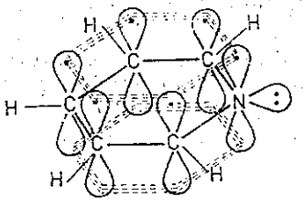
31.3.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

Inelul piridinei este compus din cinci atomi de carbon şi un atom de azot, hibridizaţi sp^2 şi uniţi între ei prin legături σ sp^2-sp^2. Fiecare atom de carbon este legat de un atom de hidrogen prin legături σ sp^2-s. La atomul de azot al treilea orbital hibridizat sp^2 este ocupat cu perechea de electroni neparticipanţi. Între orbitalii p nehibridizaţi de la fiecare atom de carbon şi orbitalul p al azotului are loc o întrepătrundere (întocmai ca la benzen) prin care rezultă şase orbitali moleculari extinşi, cu energii inegale. În trei din aceşti orbitali, şi anume acei cu energia mai joasă, se află delocalizaţi cei şase electroni π, formînd un nor electronic deasupra şi dedesubtul planului inelului (fig. 31.1).

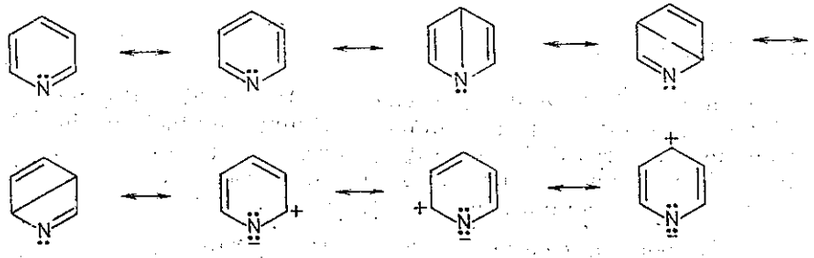
Prin delocalizarea electronilor molecula se stabilizează. Energia de conjugare a piridinei este mai mare decît a benzenului. După unele date

ea este de 45 kcal · mol^{-1}. Piridina este „mai aromatică" decît benzenul (v. reacţii de oxidare).

Fig. 31.1. — Structura piridinei.



Repartiţia electronilor din piridină poate fi reprezentată prin două structuri limită Kekulé, trei structuri Dewar şi trei structuri cu sarcini despărţite.



Spre deosebire de benzen, în care structurile cu sarcini despărţite nu au pondere semnificativă la starea reală a moleculei, în piridină structurile cu sarcini despărţite au pondere însemnată în starea fundamentală. În aceste structuri atomul de azot are polaritate negativă iar poziţiile α şi γ sînt sărăcite în electroni (polaritate pozitivă). Prezenţa azotului produce o dezactivare generală a nucleului faţă de reactanţi electrofili şi preferenţial în poziţiile α şi γ. Aceste poziţii au în schimb afinitate pentru reactanţi nucleofili, proprietate care domină chimia piridinelor.

Molecula piridinei este plană. Distanţele interatomice C—C sînt egale între ele şi corespund cu cele din benzen (1,39 Å). Distanţele C—N sînt de 1,34 Å, valoare intermediară între o legătură simplă C—N (1,47 Å) şi o legătură dublă C=N (1,27 Å) (fig. 31.2). Atomul de azot fiind mai electronegativ decît carbonul, molecula piridinei este polară; momentul electric este de 2,2 D, cu semnul negativ al vectorului la azot.

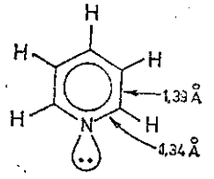


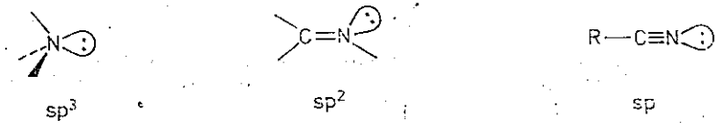
Fig. 31.2. — Geometria piridinei.

Bazicitatea piridinei. Piridina are o pereche de electroni neparticipanţi la azot care nu ia parte la conjugare şi deci capabilă să fixeze un proton; de aceea piridina are caracter bazic. Bazicitatea piridinei (pK_a 5,29) este redusă considerabil (de ordinul 10^4) faţă de o amină terţiară alifatică (pK_a 10).

Această diferenţă se datorează naturii diferite a orbitalului care conţine perechea de electroni neparticipanţi. În piridină electronii neparticipanţi se află într-un orbital hibrizat sp^2 pe cînd în aminele terţiare aceşti electroni ocupă un orbital hibridizat sp^3. Este ştiut că bazicitatea perechii

de electroni dintr-un orbital hibridizat scade cu mărirea procentului de componentă *s* în ordinea : $sp^3 > sp^2 > sp$.

Orbitalul sp^2 cu 1/3 componentă *s* este mai stabil, are nivel energetic mai scăzut, iar electronii sînt mai atraşi de nucleu şi în consecinţă mai puţin disponibili pentru a fixa protonul. Orbitalii sp^3 au numai 1/4 componentă *s*, electronii neparticipanţi din aceşti orbitali sînt mai disponibili pentru a fixa un proton, deci mai bazici. Electronii din orbitali *sp* (de ex. în nitrili) nu au caracter bazic.



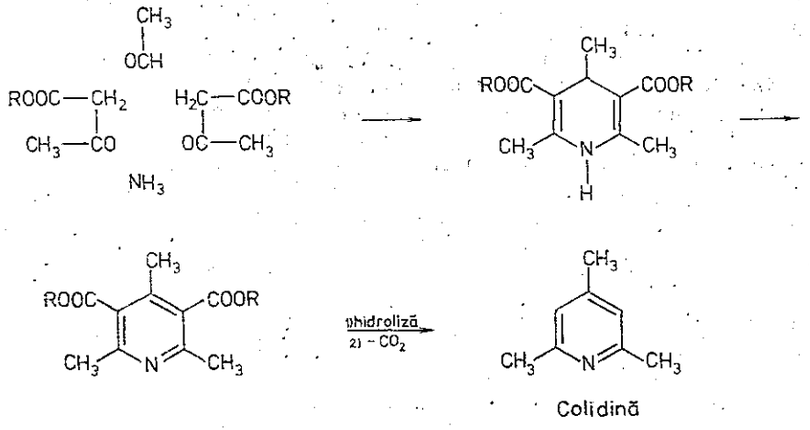
31.3.3. METODE DE SINTEZĂ

Piridina se izolează din gudroane (v. § 31.3.4). Ea constituie materia primă de bază pentru sinteze de numeroşi compuşi cu inel piridinic. Metodele de sinteză pornind de la piridină vor fi tratate în cadrul reacţiilor piridinei. Există puţine reacţii prin care se construieşte inelul piridinic pornind de la alţi compuşi aciclici sau ciclici.

A. Metoda Hantsch de sinteză a inelului piridinic

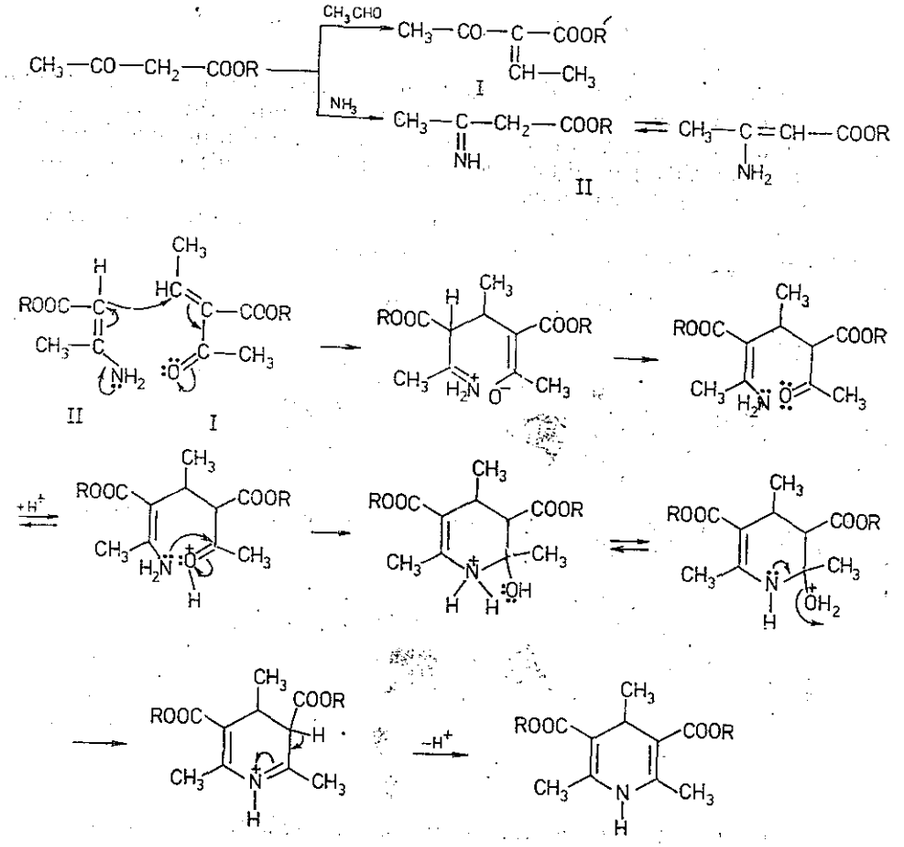
Esterii β-cetonici şi β-dicetonele se condensează cu aldehide şi amoniac dînd 1,4-dihidropiridine din care prin dehidrogenare (aromatizare) se formează derivaţi substituiţi ai piridinei.

Din ester acetilacetic, acetaldehidă şi amoniac se obţine ester dihidrocolidin-dicarboxilic. Prin aromatizare, hidroliză şi decarboxilarea acidului colidin-dicarboxilic rezultat se formează colidina.

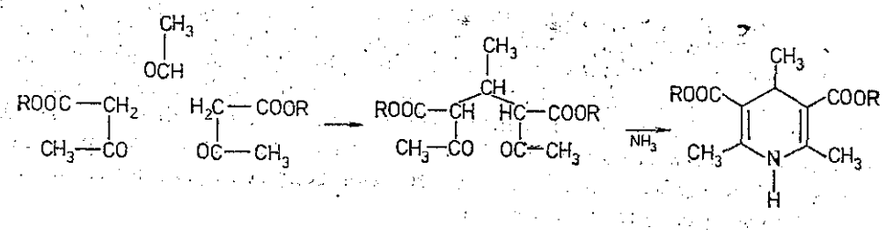


Utilizînd formaldehida în locul acetaldehidei se obţine final 2,6-dimetilpiridină (2,6-lutidină).

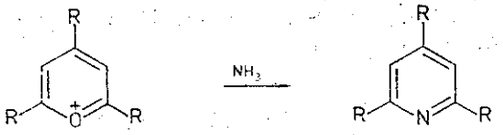
Mecanismul reacţiei Hantsch implică formarea esterului β-aminocrotonic dintr-o moleculă de ester β-cetonic şi amoniac şi formarea unui ester α,β-nesaturat prin condensarea celei de a doua molecule de ester acetilacetic cu aldehida (A. Streitwieser, H. Heathcock, 1976). Etapele sintezei pot fi formulate astfel :



În altă interpretare se formează întîi ester bis-etilidenacetilacetic care reacţionează apoi cu amoniacul :

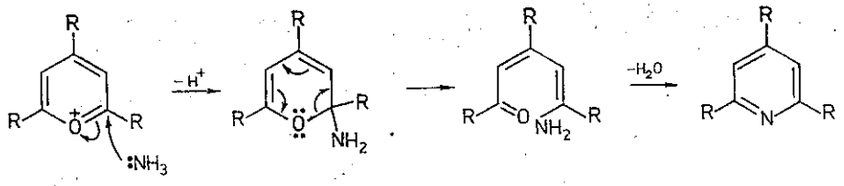


B. Sinteze de derivaţi ai piridinei din săruri de piriliu

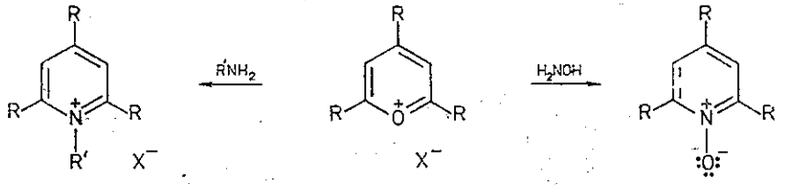


Înlocuirea atomului de oxigen din sărurile de piriliu, uşor accesibile, cu un atom de azot, are loc cu uşurinţă la tratarea sării respective cu amoniac (A. v. Baeyer, 1910). Pe această cale se obţin, de obicei, derivaţi 2,4,6-trisubstituiţi ai piridinei deoarece sărurile de piriliu corespunzătoare sînt cele mai uşor accesibile.

Formarea inelului piridinic din sarea de piriliu are ca intermediar aciclic o aminocetonă nesaturată (v. § 31.5.4).



Prin tratarea sărurilor de piriliu cu amine primare se formează săruri de N-alchil-piridiniu.



În reacţia cu hidroxilamina se formează piridin N-oxizi.

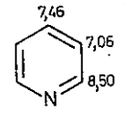
31.3.4. SURSE NATURALE

Piridina se găseşte în fracţiunea de ulei uşor (p.f. 80—170°) de la distilarea gudroanelor cărbunilor de pământ, alături de metilpiridine (picoline), dimetilpiridine (lutidine) şi trimetilpiridine (colidine). Acest amestec este separat din ulei uşor prin tratare cu acid sulfuric diluat. Din amestecul de „baze piridinice" obţinut prin alcalinizarea soluţiei sulfurice, piridina şi 2-picolina se separă prin distilare. Celelalte componente se separă mai greu, de obicei prin distilări azeotropice în prezenţă de apă sau acid acetic. Piridina este produs comercial.

31.3.5. PROPRIETĂŢI FIZICE

Piridina este lichidă (p.f. 115°, p.t. —42°); este solubilă în apă şi în dizolvanţi organici.

În spectrul RMN protonii piridinei prezintă următoarele deplasări chimice (δ, ppm), tipic aromatice:

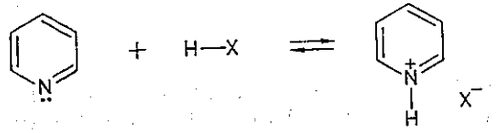


De remarcat că protonii piridinei dau semnale la un δ cu atît mai mare cu cît atomii de carbon de care sînt legaţi sînt mai săraci în electroni, mai pozitivaţi.

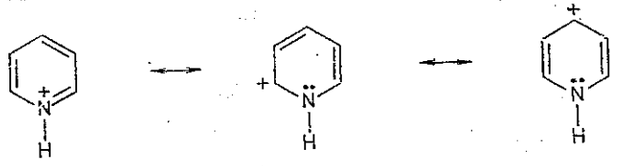
Spectrul UV prezintă absorbţie maximă la 256 nm (ε = 1 860); banda de absorbţie are un umăr la 281 nm.

31.3.6. REACŢII CARACTERISTICE ALE COMPUŞILOR CU INEL PIRIDINIC

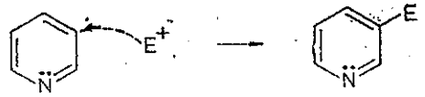
A. Bazicitate. Săruri de piridiniu



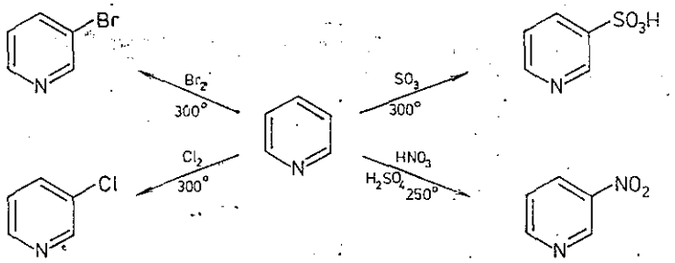
Piridina are caracter bazic şi nucleofil datorită electronilor neparticipanţi de la azot, neimplicaţi în conjugarea aromatică. Cu acizii minerali tari, piridina formează săruri în care ionul de piridiniu este stabilizat prin conjugare.



B. Substituţia electrofilă

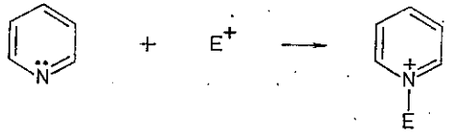


Substituţia electrofilă, SE, la piridină are loc în poziţia β, cu viteză mică, şi numai în condiţii energice. Bromurarea, clorurarea, nitrarea, sulfonarea au loc la temperaturi înalte (între 200—300°).

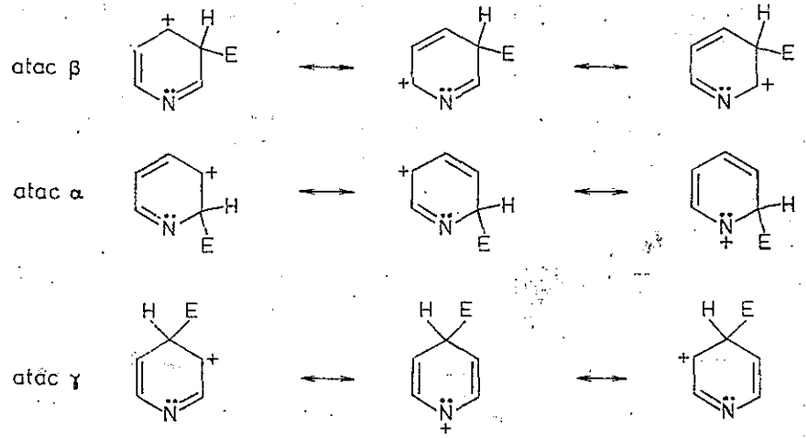


Dezactivarea inelului piridinic în reacţiile de substituţie electrofilă se datorează atomului de azot care micşorează densitatea de electroni din nucleu, prin efect $-I$, şi selectiv în poziţiile α şi γ, prin efect de conjugare. Substituţia electrofilă are loc în poziţia β mai puţin sărăcită în electroni decît poziţiile α şi γ.

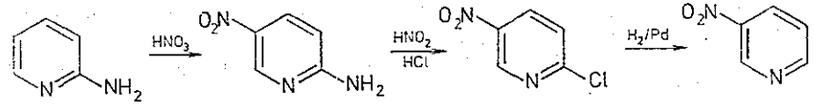
Reactanţii electrofili sînt acizi (Brönsted sau Lewis) care reacţionează cu azotul piridinei formînd ioni de piridiniu cu sarcină pozitivă. Opoziţia de a accepta o nouă sarcină este şi ea o cauză a reactivităţii reduse faţă de electrofili.



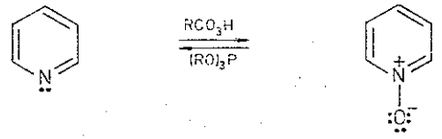
Prin reactivitate şi efecte de orientare, piridina prezintă analogie cu nitrobenzenul care orientează în poziţia *meta*. Intermediarul substituţiei electrofile în poziţia β a piridinei este mai stabilizat, prin structuri limită cu sarcini pozitive la carbon, decît intermediarii unei substituţii în poziţia α sau γ, în care unele structuri limită conţin sextet la azot.



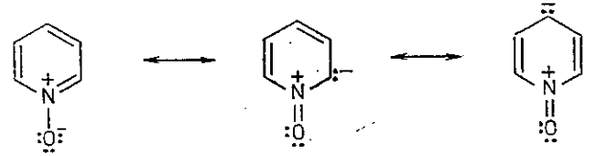
Substituenţii donori de electroni, de ex. grupele amino, măresc reactivitatea inelului piridinic şi orientează substituţia în *orto-para* faţă de aceştia. De aceea α-aminopiridina, uşor accesibilă (v. mai departe), este utilizată ca materie primă pentru sinteze de derivaţi β-substituiţi ai piridinei.



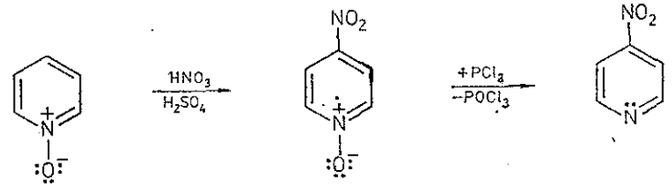
Piridinoxidul este un alt derivat al piridinei care dă uşor substituţii electrofile. Piridinoxidul se prepară prin reacţia piridinei cu peracizi; prin reducere blîndă (de ex. cu fosfiţi) regenerează piridina.



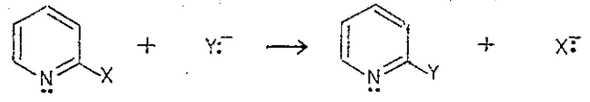
Piridinoxidul are o structură dipolară, dar atomul de oxigen ia parte la conjugare contribuind la mărirea densităţii de electroni în nucleu, în special în poziţia γ.



Substituţia electrofilă în poziţia γ are loc în condiţii blînde de reacţie, conducînd, după reducere, la piridine substituite, greu accesibile prin alte metode.



C. Substituţia nucleofilă a piridinei

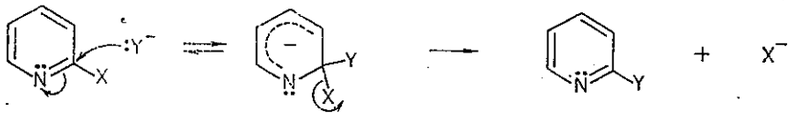


X = H, Y = NH_2, R
X = Hlg, Y = OH, CN

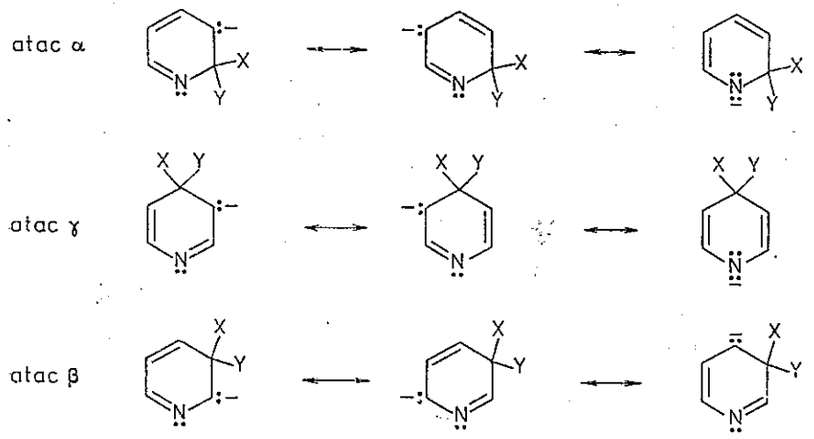
Caracteristică pentru chimia piridinei este uşurinţa cu care se produc reacţiile de substituţie nucleofilă. Prin aceasta piridina se deosebeşte de benzen şi pirol care nu dau astfel de reacţii. Substituţia nucleofilă are loc de preferinţă în poziţia α şi în măsură mai mică în poziţia γ; nu se produce SN în poziţia β.

Tendinţa piridinei de a da SN se datorează densităţii de electroni micşorate în general şi preferenţial în poziţia α şi γ, datorită electronegativităţii şi conjugării atomului de azot (efecte care se opun substituţiei electrofile discutate înainte).

Substituţia nucleofilă a piridinei are loc prin adiţie-eliminare (v. § 17.7.3.B), avînd ca intermediar un anion conjugat.

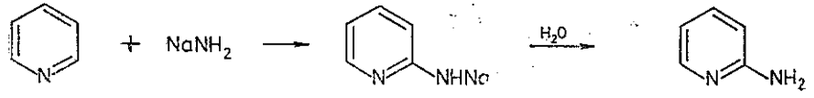


Preferinţa pentru substituţia nucleofilă în poziţia α şi γ este explicată prin stabilizarea mai mare a intermediarilor substituţiei în α şi γ faţă de intermediarul substituţiei în β. În atacul α şi γ, una din structurile limită ale intermediarului conţine sarcină negativă (pereche de electroni) la azot, mai electronegativ, care stabilizează intermediarul de adiţie.



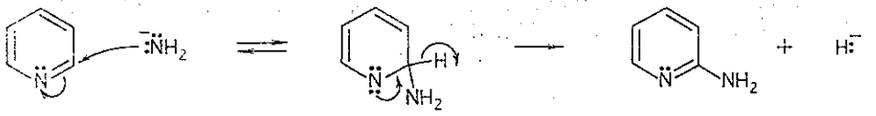
În intermediarul substituţiei β sarcinile negative sînt repartizate la carbon, mai puţin electronegativ decît azotul.

a. Reacţia Cicibabin. 2-Amino-piridina

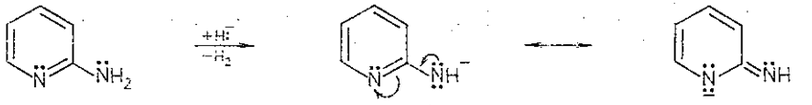


Prin încălzirea piridinei cu amidură de sodiu la 100°, se obţine 2-aminopiridină sub forma sării de sodiu, care la tratare cu apă pune amina în libertate (A. E. Cicibabin, 1914).

Reacţia Cicibabin este o substituţie nucleofilă în care reactantul este anionul de amidură, H_2N^-, puternic nucleofil.

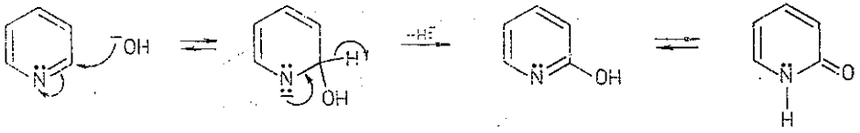


Intermediarul de adiţie are tendinţă mai mare de a elimina ionul de amidură (reversibil) decît ionul de hidrură. Prin eliminarea ionului de hidrură rezultă hidrura de sodiu care reacţionează cu 2-aminopiridina formînd sarea de sodiu a 2-aminopiridinei, stabilizată prin conjugare, şi hidrogen.

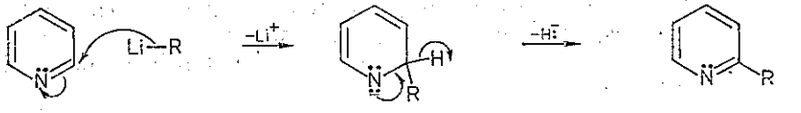


Astfel echilibrul se deplasează spre dreapta prin dispariţia hidrurii de sodiu din mediul de reacţie.

Piridina reacţionează în mod asemănător cu hidroxidul de potasiu dînd 2-hidroxipiridina.

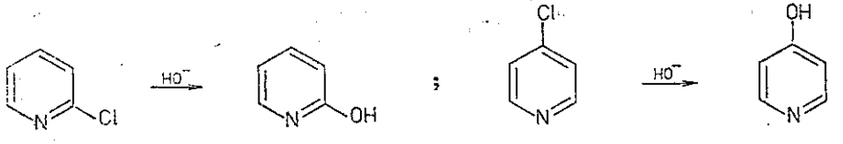


b. Reacţia piridinei cu compuşi organo-metalici



Fenil-litiul (şi compuşii organo-magnezieni) substituie piridina în poziţia 2. Reacţia este analogă reacţiei Cicibabin.

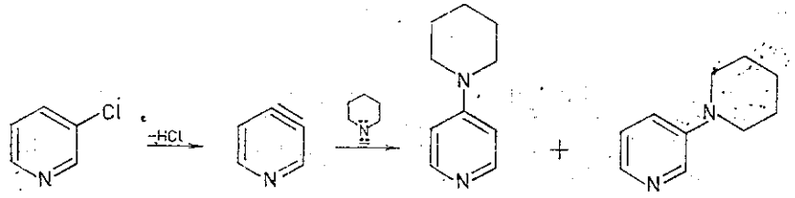
c. Substituţia nucleofilă a halogenului din nucleul piridinic



Substituţia nucleofilă a α şi γ-halogenopiridinei are loc după mecanismul general de adiţie-eliminare.

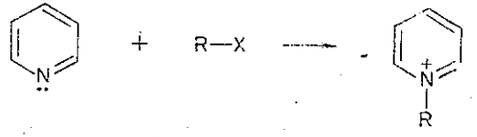
3-Clorpiridina nu dă reacţie de substituţie nucleofilă, ci se comportă ca un compus halogenat aromatic. Prin tratare cu baze foarte tari, piperidin litiu, dă un amestec de 3 şi 4-piperidin-piridină în proporţii egale.

Formarea celor doi produşi de substituţie în acest caz are un mecanism diferit. Ea are loc prin eliminare-adiţie, avînd ca intermediar 3,4-dehidropiridina, o arină (v. § 17.7.3.A).

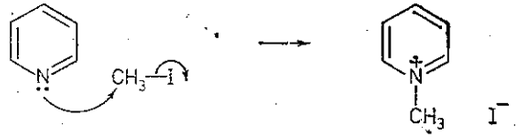


D. Săruri cuaternare de piridiniu

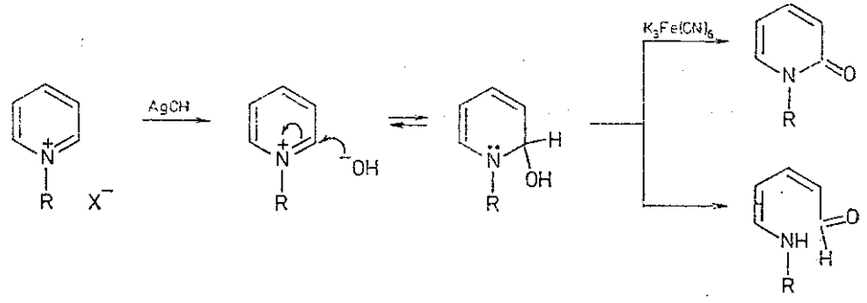
Piridina poate fi alchilată la azot cu halogenuri primare, formînd ioni de alchilpiridiniu.



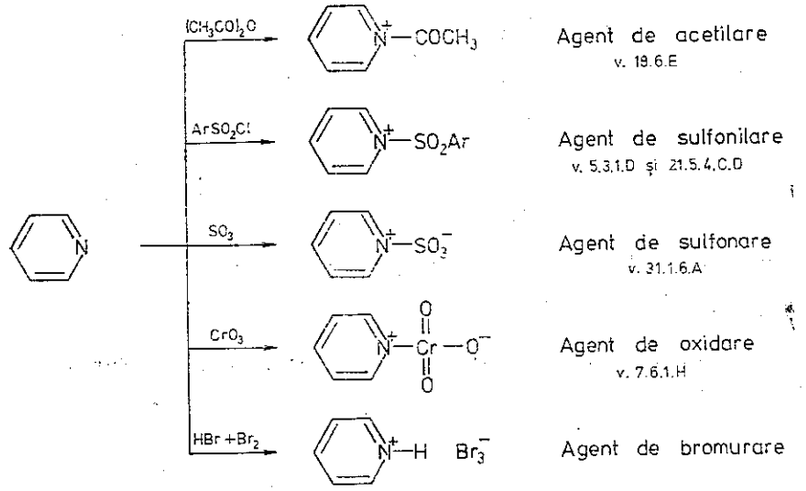
În această reacţie piridina se comportă ca un reactant nucleofil care deslocuieşte, prin mecanism SN2, ionul de halogenură din compusul halogenat, de preferinţă, o iodură, mai reactivă.



Sărurile cuaternare de piridină dau la tratare cu Ag_2O o bază cuaternară, în echilibru cu o combinaţie hidroxilică în care grupa OH este legată de atomul de carbon din poziţia α a piridinei. Aceste combinaţii, numite *pseudobaze*, suferă uşor deschideri de ciclu; prin oxidare trec în N-alchil-α-piridone.



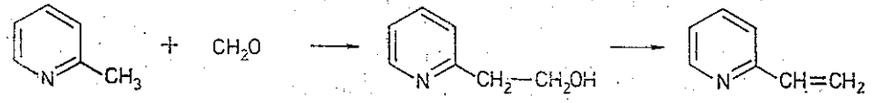
Numeroase săruri cuaternare de piridiniu sînt intermediari reactivi în diferite reacţii. Ele acţionează ca agenţi de transfer de grupe electrofile, în condiţii de reacţie blînde.



Prin reducerea sărurilor cuaternare se obţin derivaţi de 1,4-dihidropiridină.

E. Reacţii ale alchil-piridinelor

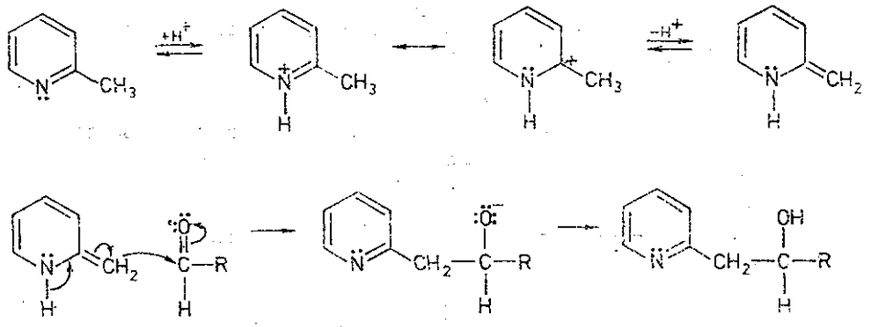
Grupa CH_3 din poziţia α şi γ are comportarea unui metilen activ. În cataliză acidă se condensează cu aldehide. De ex. α-picolina prin condensare cu formaldehida dă piridiletanol din care se obţine 2-vinilpiridina.



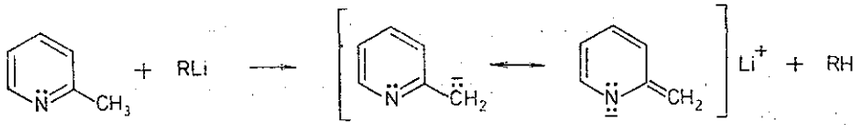
Din γ-picolină şi benzaldehidă se obţine, prin condensare crotonică, stilbazol.

Stilbazol

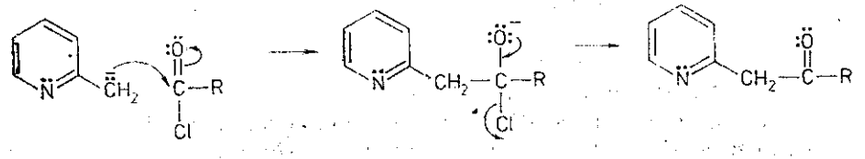
Condensarea catalizată de acizi are loc în cationul de piridiniu care elimină un proton de la grupa CH_3. Se formează o piridinmetidă cu caracter de enol care se condensează cu compusul carbonilic.



Grupa metil din poziţia α formează cărbanioni la tratare cu compuşi organolitici.

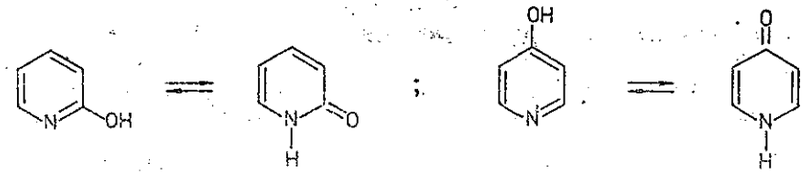


Stabilitatea carbanionilor se datorează stabilizării anionului prin structura limită cu sarcină negativă la azot. Carbanionii astfel formaţi reacţionează cu cloruri acide.



31.3.7. COMPUŞI PIRIDINICI CU GRUPE FUNCŢIONALE

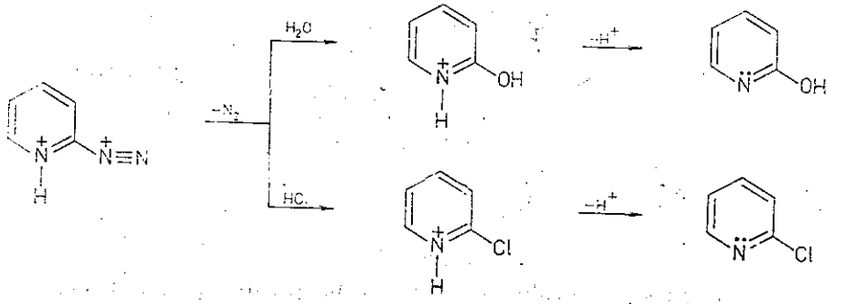
a. *Hidroxipiridine.* α- şi γ-Hidroxipiridinele, uşor accesibile din piridină şi hidroxid de potasiu (v. § 31.3.6.C.c), prezintă tautomerie cu formele cetonice (lactamice).



Se cunosc derivaţi substituiţi ai ambelor forme.

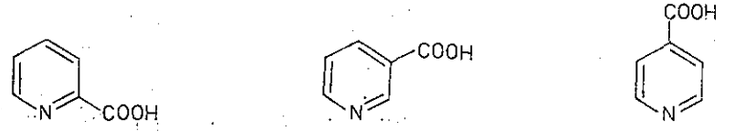
b. *Aminopiridine.* α- şi γ-Aminopiridinele se deosebesc în comportarea lor de izomerii β.

α- şi γ-Aminopiridinele nu pot fi diazotate în prezenţa apei deoarece sarea de diazoniu, neizolabilă, se descompune dînd produşi de reacţie cu nucleofilii prezenţi (H_2O, Cl^- etc.).



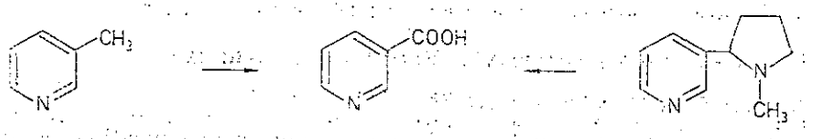
β-Aminopiridina se comportă ca aminele aromatice obişnuite.

c. *Acizi piridincarboxilici.* Se cunosc următorii acizi carboxilici:



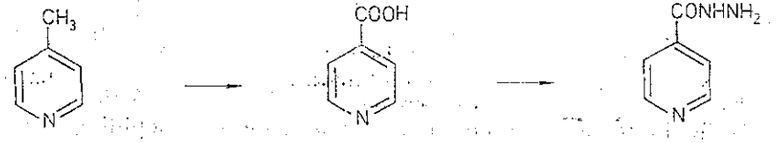
Acid picolinic Acid nicotinic Acid izonicotinic

Dintre aceştia cel mai important este acidul nicotinic, deoarece amida sa, vitamina antipelagroasă (factor PP ; Elvehjem, 1937) intră în compoziţia codehidrazelor I şi II. Acidul nicotinic se obţine sintetic (în vederea preparării amidei sale, medicament) prin oxidarea β-picolinei şi a nicotinei sau prin decarboxilarea acidului chinolinic, format prin oxidarea chinolinei.

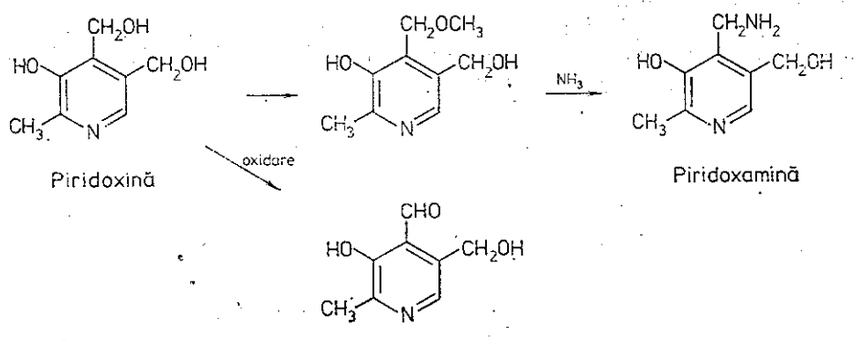


Nicotină

Acidul izonicotinic, obţinut prin oxidarea γ-picolinei, serveşte la fabricarea hidrazidei sale, medicament antituberculos.



d. *Piridoxină. Piridoxal.* Piridoxina (vitamina B_6 sau adermina) se găseşte în natură în tărîţa orzului; a fost izolată de Ohdake în 1932.

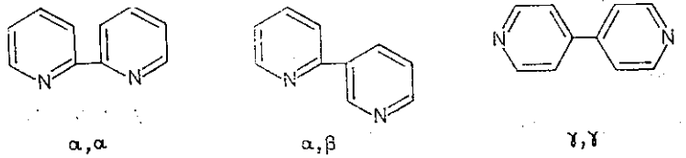


Piridoxină — Piridoxamină

Piridoxal

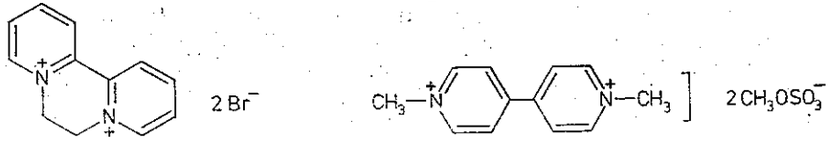
Piridoxamina şi piridoxalul, sub formă de fosfaţi, au în organism rol de enzime (cotransaminază, codecarboxilază etc.).

e. *Dipiridilii.* Sînt importanţi următorii dipiridili, obţinuţi prin încălzirea piridinei în prezenţă de catalizatori.



α,α α,β γ,γ

Unele săruri cuaternare ale dipiridililor se utilizează ca ierbicide.

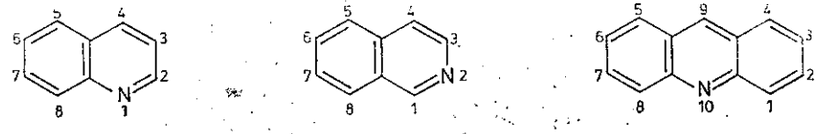


Diquat — Paraquat

31.4. BENZOPIRIDINE: CHINOLINĂ. IZOCHINOLINĂ. ACRIDINĂ

31.4.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Compuşii heterociclici monoheteroatomici cu inel piridinic condensat cu inele benzenice se numesc: chinolină, izochinolină şi acridină.

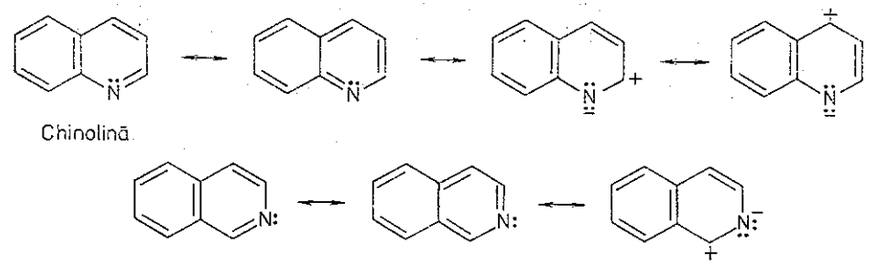


Chinolină — Izochinolină — Acridină

Metilchinolinele se numesc chinaldină (2-metil) şi lepidină (4-metil).

31.4.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

Chinolina, termenul reprezentativ al clasei, are structura electronică asemănătoare cu a piridinei.

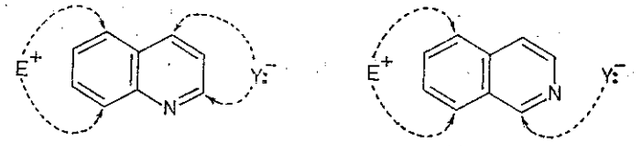


Chinolină

Izochinolină

Atomul de azot are electronii neparticipanţi în orbitalul hibridizat sp^2 şi de aceea, ca şi piridina, are caracter bazic slab.

Inelul benzenic din chinolină este mai reactiv decît inelul piridinic în reacţii de substituţie electrofilă sau de oxidare. Substituţia electrofilă are loc în poziţiile 5 şi 8. Inelul piridinic dă reacţii de substituţie nucleofilă în poziţia 2.



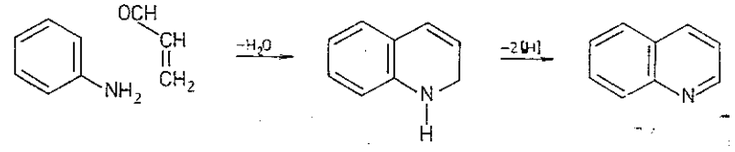
Izochinolina reacţionează cu reactanţi nucleofili în poziţia 1; reacţiile de substituţie electrofilă decurg greu şi numai în inelul benzenic (poziţia 5).

Chinolina şi izochinolina formează săruri cuaternare de chinoliniu respectiv de izochinoliniu (v. § 31.4.6.d).

31.4.3. METODE DE SINTEZĂ ÎN SERIA BENZOPIRIDINELOR

A. Sinteze ale inelului chinolinic

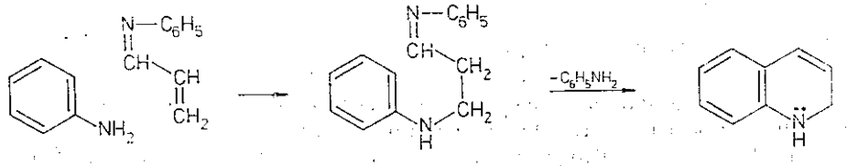
a. Sinteza Skraup



Sinteza Skraup (1880) constă în încălzirea anilinei cu glicerină și acid sulfuric concentrat în prezența unui oxidant slab (nitrobenzen, As_2O_5 sau $FeCl_3$). În cursul reacției glicerina este transformată în acroleină; aceasta ia efectiv parte la reacția cu anilina sub forma unei baze Schiff. Produsul primar de ciclizare este dihidrochinolina. Aceasta se dehidrogenează la chinolină sub influența agentului oxidant (de ex. nitrobenzenul, care trece în anilină).

Mecanismul reacției Skraup poate fi reprezentat astfel:

$$CH_2{=}CH{-}CH{=}O + H_2N{-}C_6H_5 \rightarrow \underset{\text{Bază Schiff}}{CH_2{=}CH{-}CH{=}N{-}C_6H_5} + H_2O$$

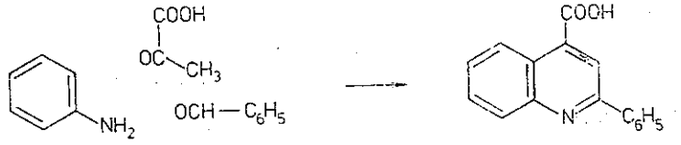


Dihidrochinolină

b. Sinteza Doebner-Miller (1881) este o variantă a sintezei Skraup, care duce la derivați substituiți ai chinolinei. Reacția constă în tratarea unui compus carbonilic α,β-nesaturat cu anilină, în prezență de un catalizator acid (acid clorhidric cu adaos de clorură de zinc). Astfel, din aldehida crotonică și anilină se obține chinaldină.

În locul aldehidei crotonice se poate utiliza acetaldehida care sub influența catalizatorului acid trece prin condensare crotonică în aldehida crotonică.

Sinteza Doebner-Miller se pretează la utilizarea de amestecuri de compuși carbonilici. Din anilină, benzaldehidă și acid piruvic se obține acidul 2-fenilchinolin-4-carboxilic utilizat ca medicament împotriva gutei sub numele de Atofan.



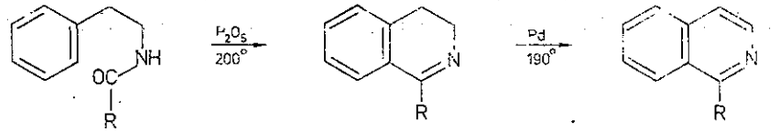
Atofan

Condensarea anilinei cu metilvinilcetonă duce la γ-lepidină.

c. Sinteza Friedländer a chinolinei constă în condensarea acetaldehidei cu *orto*-aminobenzaldehidă în prezență de hidroxid de sodiu. Reacția este limitată la aplicații restrînse din cauza instabilității aminobenzaldehidei.

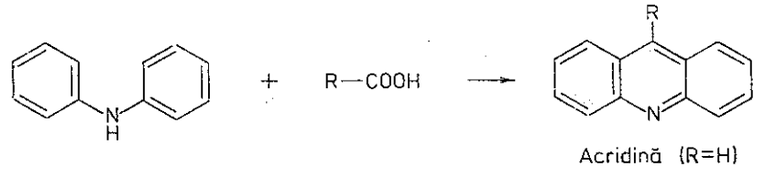
B. Sinteze ale inelului izochinolinic

Izochinolina se obține prin ciclizarea β-fenil-etilaminelor N-acilate (Pictet, 1909; Bischler, Napieralski, 1893).



C. Sinteze ale inelului acridinic

Acridina se obține din difenilamină prin încălzire cu acizi carboxilici, în prezență de clorură de zinc. Există numeroase metode pentru sinteze de derivați ai acridinei.

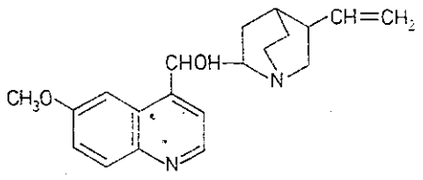


Acridină (R=H)

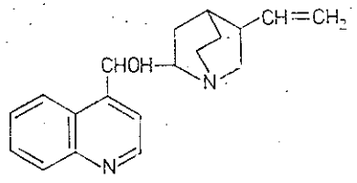
31.4.4. SURSE NATURALE. METODE DE SINTEZĂ ALE UNOR TERMENI REPREZENTATIVI

Chinolina se găsește în fracțiunea de ulei mediu (p.f. 170—240°) de la distilarea gudroanelor cărbunilor de pămînt. În fracțiunea de ulei greu (p.f. 240—270°) se găsesc metilchinoline. Chinolina constituie scheletul

de bază al unor alcaloizi între care cei mai importanţi sînt chinina şi cinconina. Chinina, chinidina (un izomer steric al chininei) şi cinconina se găsesc, sub formă de săruri cu acid chinic, în coaja unor arbori crescînd în America de Sud.



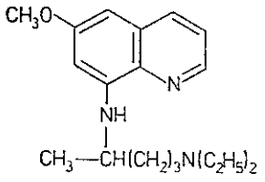
Chinină



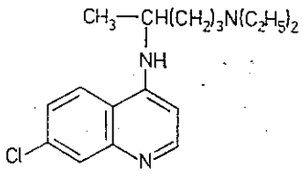
Cinconină

Chinina a fost izolată de Pelletier şi Caventou în 1820 iar structura ei a fost stabilită de Koenigs şi Rabe (1880—1910); în 1945 s-a realizat sinteza totală a chininei de R. B. Woodward şi W. v. E. Doering.

Chinina se utilizează ca antimalaric. Numeroase medicamente antimalarice sintetice conţin un inel chinolinic (de ex. plasmochina, clorochina)



Plasmochină

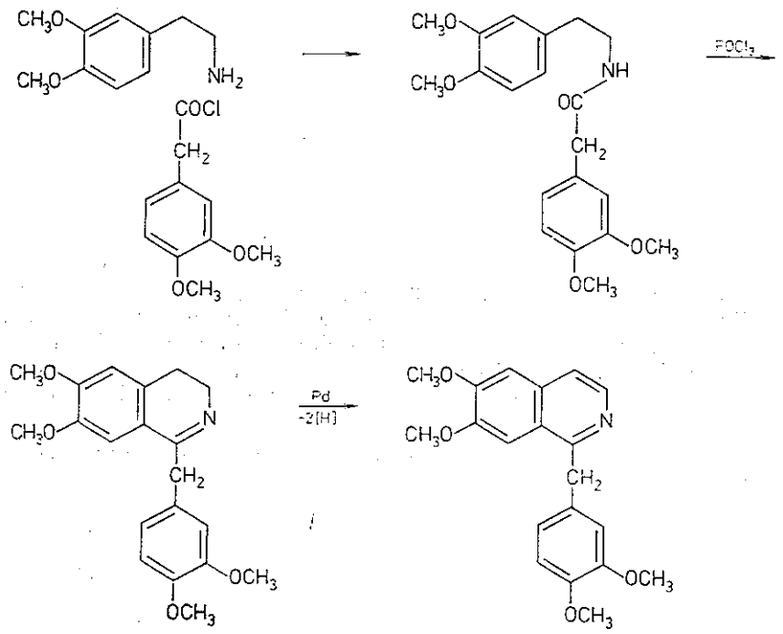


Clorochină

Izochinolina reprezintă scheletul papaverinei şi morfinei, alcaloizi din opiu. Aceştia se izolează din *Papaver somniferum* care conţine 0,5—1% papaverină şi 10% morfină, alături de alţi alcaloizi. Papaverina a fost izolată de Merck (1848) şi sintetizată de Pictet (1909).

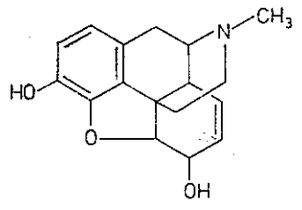
Papaverina se obţine industrial prin reacţia homoveratrilaminei cu clorura acidului homoveratric, urmată de ciclizare în prezenţă de $POCl_3$.

Dihidropapaverina astfel obţinută se dehidrogenează în prezenţă de Pd şi un acceptor de hidrogen.

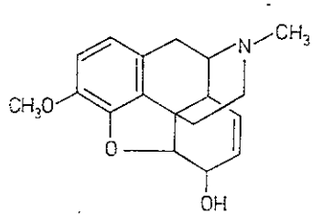


Papaverină

Papaverina are acţiune antispastică; se utilizează în medicină. Morfina şi derivatul său metoxilat, codeina, au fost izolate în 1820.



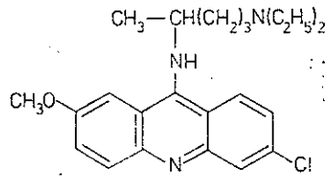
Morfină



Codeină

Structura morfinei a fost stabilită de R. Robinson (1925) şi confirmată prin sinteză totală de M. Gates şi G. Tschudi (1956).

Acridina se găseşte în gudroane în cantitate mică. Există numeroase medicamente şi coloranţi cu schelet acridinic. Atebrina este un medicament antimalaric.

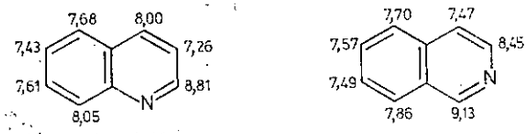


Atebrină

31.4.5. PROPRIETĂŢI FIZICE

Chinolina (p.f. 238°, p.t. —22°) este un lichid cu miros caracteristic, nemiscibil cu apa, solubil în dizolvanţi organici. Izochinolina are p.f. 240° şi p.t. +24°. Acridina este o substanţă solidă, de culoare galbenă, cu p.t. 110° (sublimabilă) şi p.f. 345°; este solubilă în dizolvanţi organici. Soluţiile de acridină au fluorescenţă albastră, caracteristică întregii clase a acridinelor.

Spectrul RMN al chinolinei şi izochinolinei prezintă următoarele semnale (δ, ppm):



De remarcat că protonii legaţi de atomii de carbon pozitivaţi sînt puternic dezecranaţi; efectul este mai pronunţat ca la piridină.

Spectrele UV prezintă absorbţii maxime la următoarele lungimi de undă:

Chinolină: 225 nm ($\varepsilon = 35\,000$), 278 (3 500), 300 (2 600), 314 (3 000).

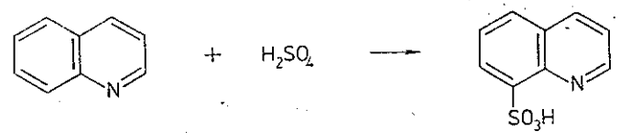
Izochinolină: 267 (3 700), 308 (2 500), 320 (2 700).

31.4.6. REACŢII ALE COMPUŞILOR BENZOPIRIDINICI

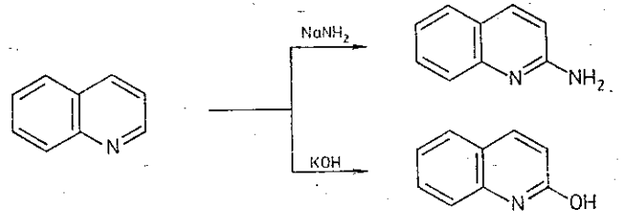
a. *Bazicitatea.* Chinolina este o bază mai slabă decît piridina iar izochinolina este o bază puţin mai tare (pK_a pentru acizii conjugaţi: chinolină 4,8, piridină 5,3, izochinolină 5,4).

Acridina este o bază mai slabă decît chinolina.

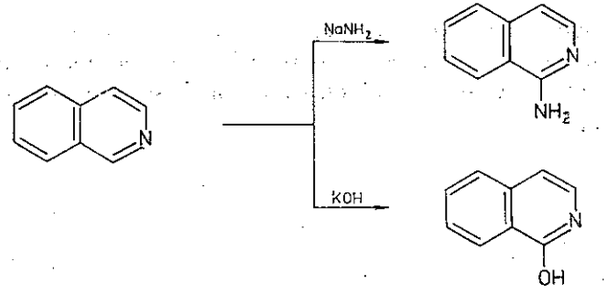
b. *Substituţia electrofilă.* Chinolina, izochinolina şi acridina reacţionează cu reactanţi electrofili numai în condiţii energice, la temperaturi ridicate (200—300°), dînd produşi de substituţie electrofilă în inelele benzenice. Astfel, prin sulfonarea chinolinei se formează acidul chinolin-8-sulfonic; izochinolina se sulfonează în poziţia 5:



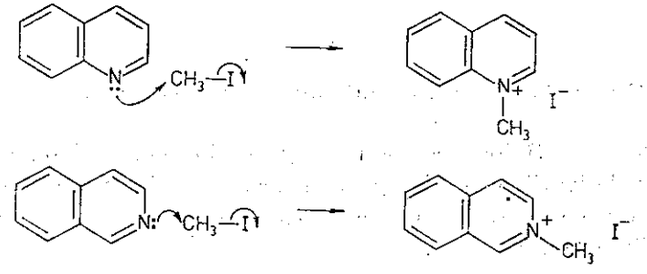
c. *Substituţia nucleofilă.* Substituţia nucleofilă decurge uşor, întocmai ca la piridină. Chinolina reacţionează cu nucleofili puternici în poziţiile 2 şi 4, iar izochinolina în poziţia 1. De ex. chinolina reacţionează cu amidura de sodiu dînd 2-aminochinolină (reacţie Cicibabin); cu hidroxid de potasiu se formează 2-hidroxichinolina.



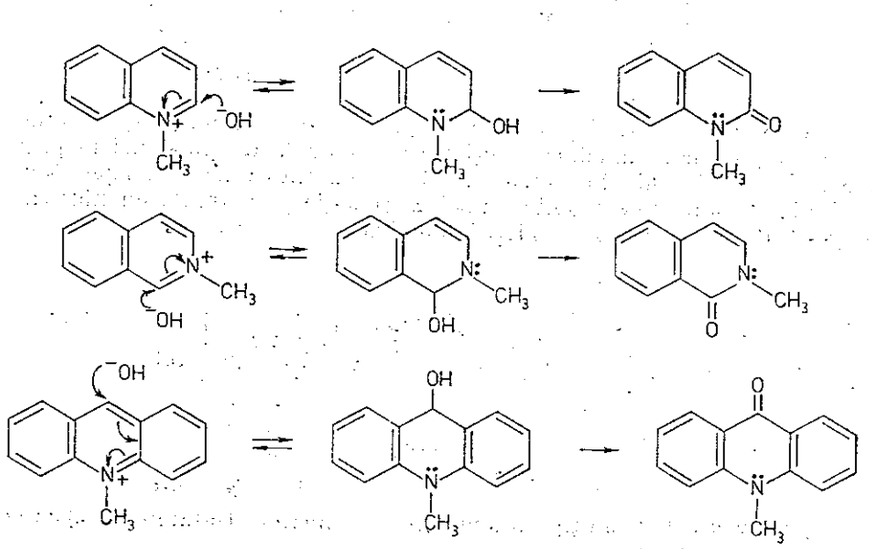
În aceleaşi condiţii, izochinolina formează 1-amino- respectiv 1-hidroxi-izochinolina.



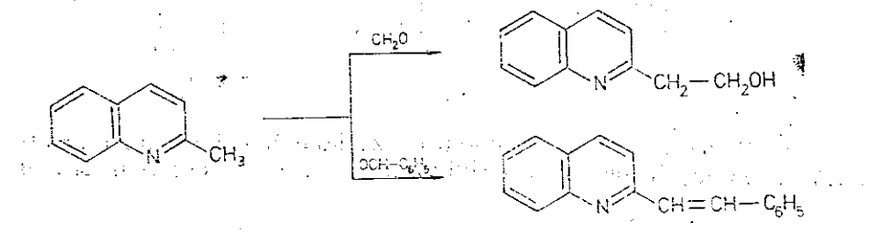
d. *Săruri cuaternare.* Chinolina, izochinolina şi acridina reacţionează cu compuşi halogenaţi reactivi formînd săruri cuaternare de amoniu.



La tratare cu oxid umed de argint se formează bazele respective, nestabile, în echilibru cu pseudobazele lor; acestea la oxidare cu fericianură dau compuşi carbonilici.



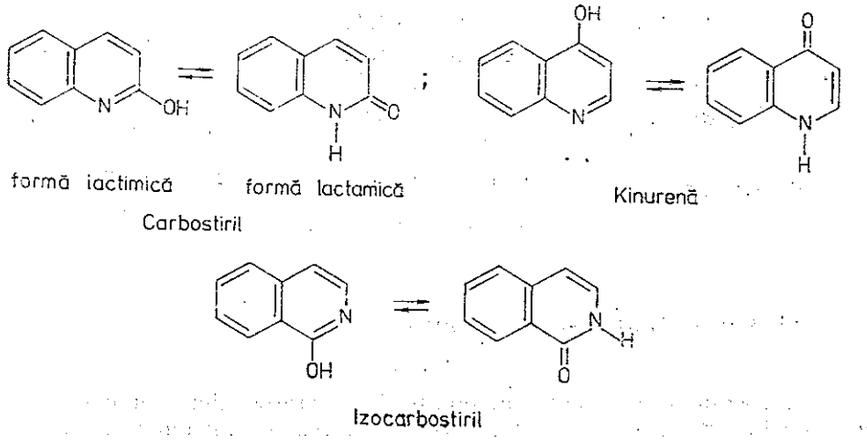
e. *Reacţia grupelor metil.* Grupele metil din poziţiile 2 şi 4 ale chinolinei şi 1 şi 3 ale izochinolinei au o reactivitate deosebită. Astfel, ele se condensează cu compuşi carbonilici, dînd compuşi de condensare aldolică sau crotonică.



31.4.7. COMPUŞI BENZOPIRIDINICI CU GRUPE FUNCŢIONALE

a. 2- sau 4-Halogenochinolinele şi 1-halogenoizochinolina se obţin din hidroxi derivaţii respectivi (v. mai departe) prin tratare cu PCl_3 sau PBr_3. În aceşti compuşi, atomul de halogen este reactiv şi poate fi înlocuit cu nucleofili (HO^-, NH_3 etc.).

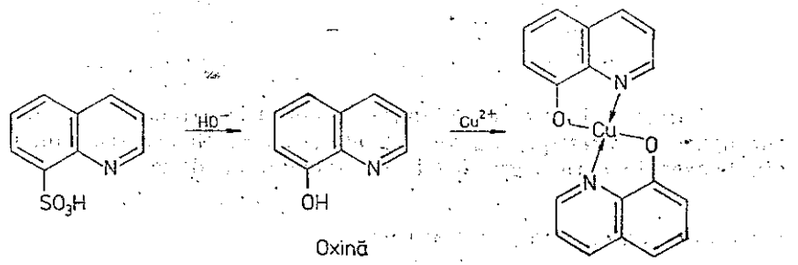
b. 2- sau 4-Hidroxichinolinele şi 1-hidroxiizochinolina prezintă tautomerie lactam-lactinică (fenol-cetonă).



Cele două forme nu sînt izolabile, dar se cunosc derivaţi substituiţi provenind din ambele forme.

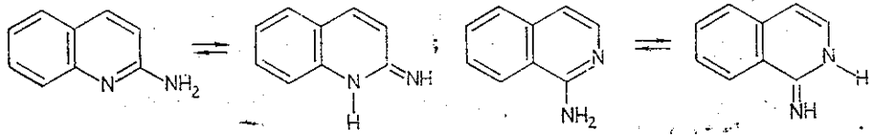
Compuşii cu grupe OH în inelul benzenic au comportare de fenoli.

8-Hidroxichinolina (oxina) se obţine prin topirea alcalină a acidului chinolin-8-sulfonic.

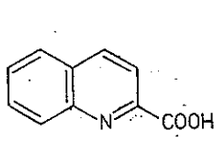


Oxina formează complecşi chelatici stabili cu unele metale tranziţionale (Cu, Mg, Zn); în aceşti complecşi metalul este legat covalent de oxigenul fenolic şi coordinativ de azot. Oxina se utilizează în chimia analitică.

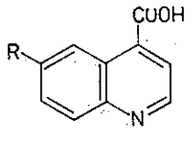
c. 2- şi 4-Aminochinolinele, uşor accesibile prin reacţia Ciciibabin (v. § 31.4.6.c), prezintă o comportare asemănătoare aminopiridinelor. Astfel, aceşti aminoderivaţi nu pot fi transformaţi în săruri de diazoniu şi prezintă fenomenul de tautomerie între următoarele structuri:



d. Acizii chinolincarboxilici se obţin prin oxidarea, în anumite condiţii, a grupelor metil.

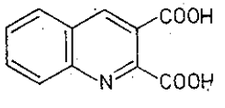


Acid chinaldinic



R=H, Acid cinconinic

R=CH_3O, Acid chinic



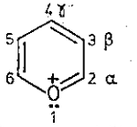
Acid acridinic

31.5. SĂRURI DE PIRILIU ŞI BENZOPIRILIU

Sistemul fundamental al compuşilor heterociclici monoheteroatomici cu inel de şase atomi avînd drept heterogen oxigenul este cationul de piriliu. El rezultă formal din α- sau γ-pirani (sisteme nearomatice, cu caracter nesaturat) prin eliminarea unui ion de hidrură.

α-Piran

γ-Piran



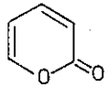
Sare de piriliu

Cationul de piriliu îndeplineşte condiţia aromaticităţii de ciclu cu conjugare neîntreruptă cu $4n + 2$ electroni π. El are sistemul electronic din benzen în care o grupă CH s-a înlocuit cu oxigen.

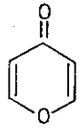
31.5.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Numerotarea poziţiilor din ciclu începe de la atomul de oxigen. Ca şi alte clase de compuşi heterociclici numirile comune sînt puternic intrate în uz.

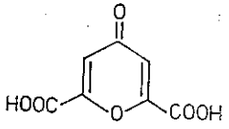
Cetonele corespunzătoare α- şi γ-piranului se numesc pirone. α-Pirona se mai numeşte şi cumalină. Acidul 4-piron-2,6-dicarboxilic se numeşte acid chelidonic.



α-Pironă

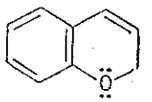


γ-Pironă



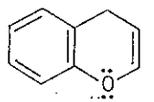
Acid chelidonic

De la benzo-α-piran (α-cromenă) şi benzo-γ-piran (γ-cromenă) derivă sărurile de benzopiriliu.



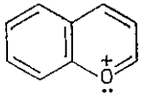
Benzo-α-piran

α-Cromenă



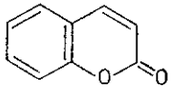
Benzo-γ-piran

γ-Cromenă



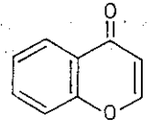
Sare de benzopiriliu

Benzo-α-pirona se numeşte cumarină iar benzo-γ-pirona se numeşte cromonă.



Benzo-α-pironă

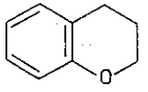
Cumarină



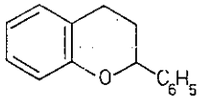
Benzo-γ-pironă

Cromonă

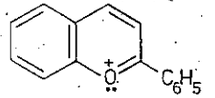
Dihidrobenzopiranul se numeşte croman, 2-fenil derivatul său se numeşte flavan. Sarea de 2-fenilbenzopiriliu se numeşte sare de flaviniu.



Croman



Flavan

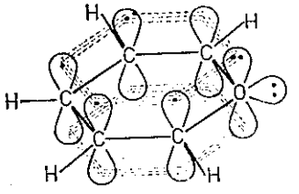


Sare de flaviniu

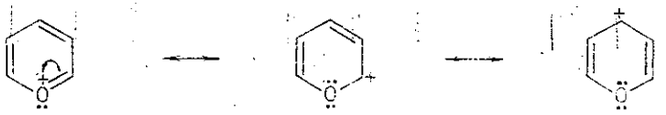
Derivaţi hidroxilaţi ai sărurilor de flaviniu se numesc antocianidine; v. § 31.5.5.

31.5.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

La formarea sextetului aromatic din ionul de piriliu participă patru electroni aflaţi în orbitalii p nehibridizaţi ai atomilor de carbon sp^2. Deficitul de electroni din orbitalul vacant p al celui de al cincilea atom de carbon este completat de electronii atomului de oxigen care contribuie cu o pereche de electroni; se creează astfel norul caracteristic de electroni π.



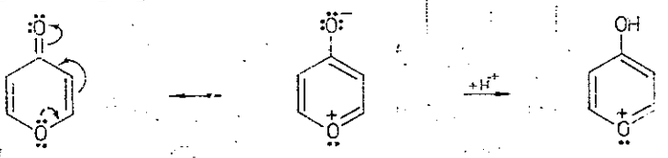
Conjugarea din cationul de piriliu micşorează densitatea de electroni în poziţiile α şi γ.



Ca urmare, proprietatea caracteristică a sărurilor de piriliu este uşurinţa deosebită cu care reacţionează cu nucleofilii în poziţiile α şi γ formînd produşi de adiţie în care reactantul nucleofil este legat covalent de carbon (v. mai departe).

Datorită sarcinii pozitive sărurile de piriliu nu dau reacţii de substituţie electrofilă.

În pirone există o conjugare între electronii oxigenului din ciclu şi ai oxigenului grupei carbonil.



La tratare cu acid mineral γ-pirona nu formează o sare de oxoniu ci o sare de piriliu.

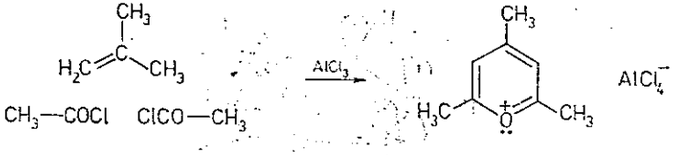
Pentru interpretarea acestei comportări F. Arndt (1924) a propus pentru prima dată existenţa unei repartiţii intermediare a electronilor între stările extreme reprezentate prin cele două formule, utilizînd termenul de *structuri mezomere* (intermediare) cu mult înainte de teoria rezonanţei.

31.5.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Sinteze din compuşi 1,5-dicarbonilici

Săruri de piriliu se obţin la tratarea 1,5-dialdehidelor şi 1,5-dicetonelor cu agenţi deshidratanţi, ca de ex. $POCl_3$, H_2SO_4 (W. Dilthey, 1916).

B. Sinteze de săruri de piriliu substituite prin bisacilarea alchenelor (metoda Neniţescu şi Balaban)



Prin tratarea alchenelor 1,1-disubstituite cu cloruri acide, în prezenţa clorurii de aluminiu, se formează cloroaluminatul sării de piriliu

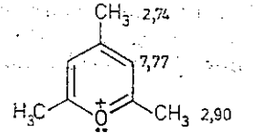
(C. D. Neniţescu, A. T. Balaban, 1958). Din izobutenă şi clorură de acetil se obţine cloroaluminatul de 2,4,6-trimetilpiriliu.

Într-o variantă a metodei se condensează alcool butilic terţiar cu anhidridă acetică şi acid percloric; se obţine perclorat de 2,4,6-trimetilpiriliu (Prail, 1961; C. D. Neniţescu şi A. T. Balaban, 1961).

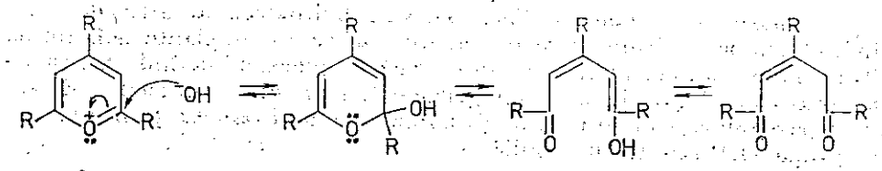
31.5.4. PROPRIETĂŢI FIZICE ŞI CHIMICE ALE SĂRURILOR DE PIRILIU ŞI BENZOPIRILIU

Sărurile de piriliu sînt substanţe cristalizate, solubile în apă, cu excepţia percloraţilor, picraţilor şi cloroferaţilor, care sînt insolubili.

În spectrul RMN protonii legaţi de inelul de piriliu apar în domeniul aromatic. De remarcat că grupele metil sînt mai dezecranate de ionul de piriliu decît de benzen.

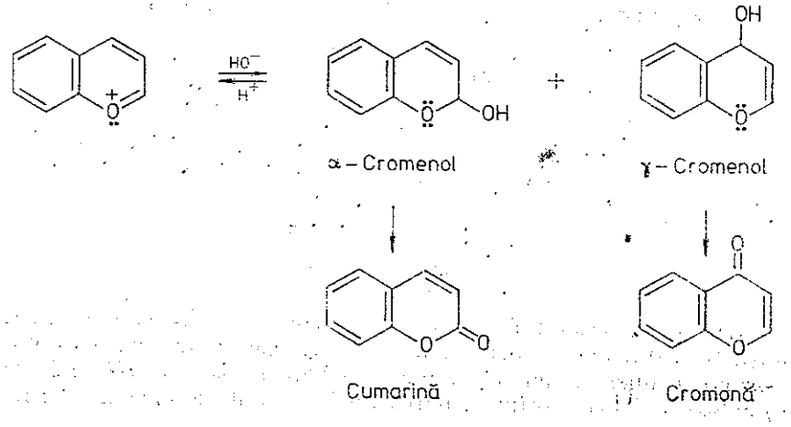


Prin tratarea unei sări de piriliu cu hidroxid alcalin se formează o pseudobază care este în echilibru cu 1,5-dicetona izomeră.



În reacţia cu amoniacul sau cu aminele primare se formează derivaţi ai piridinei respectiv săruri de N-alchilpiridiniu (A. v. Baeyer, 1910; v. § 31.3.3.B). Metoda serveşte pentru sinteze de piridine.

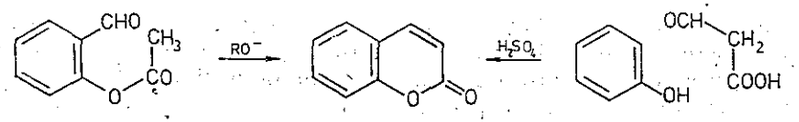
Sărurile de benzopiriliu se comportă la fel dînd α- sau γ-cromenoli, cu caracter de pseudobaze; prin tratare cu acizi aceste pseudobaze regenerează sarea de benzopiriliu.



Prin oxidarea α-cromenolului se obţine cumarina (benzo-α-pirona) iar din γ-cromenol, cromona (benzo-γ-pirona).

Cumarina se găseşte în natură, fiind principiul mirositor din sulfină, vinariţă etc. Are miros de fin proaspăt cosit; serveşte în parfumerie.

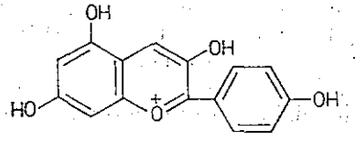
Cumarina se obţine sintetic prin condensarea crotonică intramoleculară a derivatului acetilat al aldehidei salicilice.



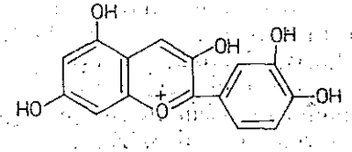
O altă metodă constă în tratarea fenolului cu acid malic în prezenţă de acid sulfuric concentrat. La reacţie ia parte acidul formilacetic format prin eliminarea de acid formic din acidul malic (reacţie caracteristică a α-hidroxiacizilor).

31.5.5. COLORANŢI NATURALI ŞI SUBSTANŢE ÎNRUDITE

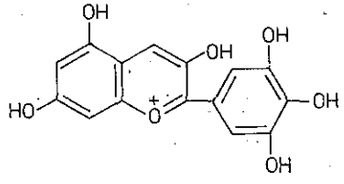
Antociani şi antocianidine. Derivaţi hidroxilaţi ai sării de 7-hidroxi-2-fenilbenzopiriliu (sare de flaviliu) se găsesc în plante sub forma liberă numite antocianidine sau sub formă de glicozide (avînd un rest de monozaharidă legat de una din grupele OH) numite antociani. Există trei tipuri fundamentale de antocianidine care se deosebesc prin numărul de grupe OH din restul fenilic.



Pelargonidină



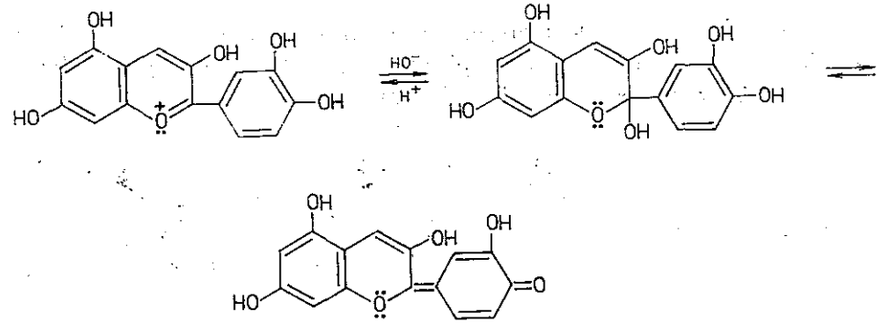
Cianidină



Delfinidină

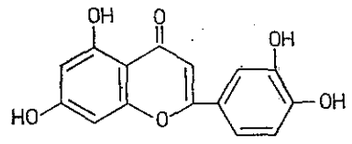
Sărurile antocianilor şi antocianidinelor sînt roşii; ele constituie coloranţii roşii din unele flori şi fructe. În soluţie neutră culoarea virează prin formarea unei structuri chinoide, purpurii, iar la *pH* mai alcalin (*pH* 8) culoarea dispare prin formarea unei pseudobaze incolore. În mediu

puternic bazic culoarea se închide la albastru; se formează sarea formei chinoide la una din grupele fenolice.

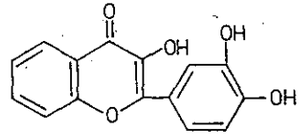


Virarea culorii în funcţie de *pH*-ul mediului, determinată de aceste modificări structurale reversibile, face ca acelaşi antocian, cianidina, să confere culoare roşie trandafirului şi culoarea albastră albăstriţei grîului.

Culoarea galbenă a florilor se datorează flavonelor naturale şi flavonolilor aflaţi ca atare sau ca glicozide. De ex. luteolina se găseşte în muşeţel şi gura leului; quercetina este colorantul galben al panselei, al trandafirului, al ceaiului etc.

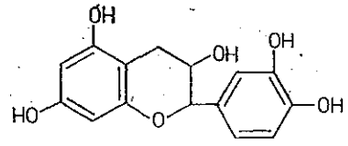


Luteolină



Quercetină

O clasă de hidroxiderivaţi ai flavanului, catehinele, sînt incolore. Catehinele se găsesc în natură ca taninuri catehinice, produşi de policondensare care au proprietatea de a tăbăci pielea.

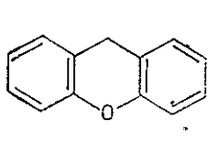


Catehină

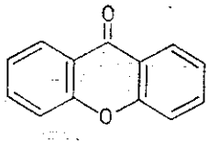
Taninuri catehinice se găsesc în coaja de stejar, molid, castan, mesteacăn şi lemnele exotice de catechu şi quebracho crescînd în America de Sud.

31.6. XANTENA. IONI DE XANTILIU. COLORANŢI XANTENICI

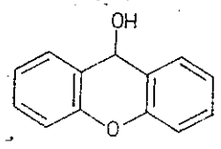
Dibenzo-γ-piranul sau xantena este compusul heterociclic de bază al coloranţilor xantenici. Dibenzo-γ-pirona sau xantona dă prin reducere xanthidrolul, pseudobaza sărurilor de xantiliu.



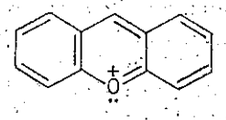
Xantenă



Xantonă

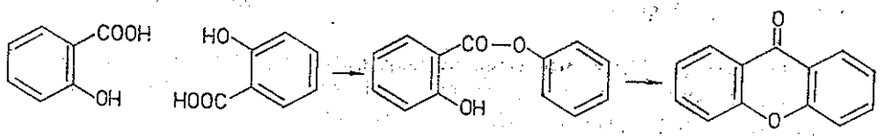


Xanthidrol

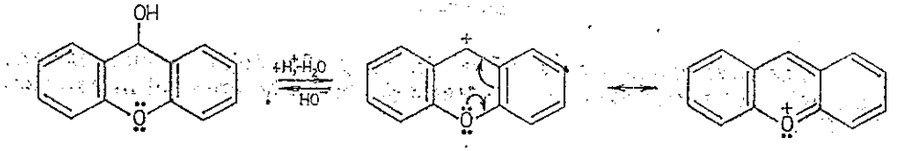


Sare de xantiliu

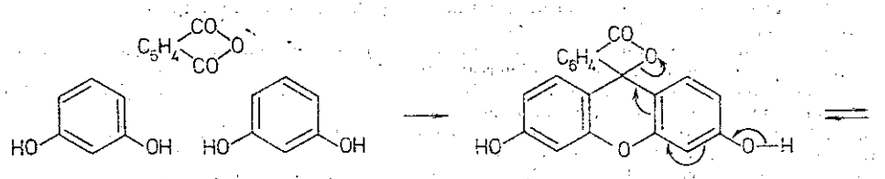
Xantona se obţine prin ciclizarea acidului salicilic la încălzire cu sau fără agenţi deshidratanţi. Intermediar se formează salicilatul de fenil (salolul).



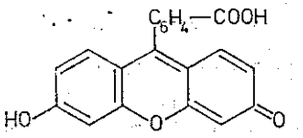
Prin reducerea xantonei se obţine xanthidrol. Tratarea cu acizi a xanthidrolului duce la formarea de săruri de xantiliu, cu structură mezomeră; aceste săruri sînt mai nestabile ca sărurile de piriliu.



Fluoresceina se obţine prin condensarea anhidridei ftalice cu resorcină în prezenţa clorurii de zinc, la 200°C.



formă lactoidă



formă chinoidă

Fluoresceina prezintă o formă lactoidă şi o formă chinoidă neionizată sau ionizată (sare disodică); toate formele sînt colorate. Fluoresceina are o fluorescenţă galben-verzuie foarte intensă, care se păstrează la diluţii foarte mari.

Întrebări

• 31.1. Furanul, tiofenul şi pirolul au caracter aromatic.
a. Arătaţi hibridizarea heteroatomului în cele trei sisteme heterociclice şi modul de întrepătrundere cu orbitalii carbonului.
b. Scrieţi structurile limită ale furanului, tiofenului şi pirolului.
c. Discutaţi caracterul aromatic şi cel nesaturat al celor trei sisteme heterociclice. Care are caracter aromatic mai pronunţat?
d. Arătaţi cum influenţează natura substituenţilor stabilitatea inelului heterociclic? Furfurolul este mai stabil (mai aromatic) decît furanul?
e. Explicaţi reactivitatea poziţiei 2 în reacţiile de substituţie electrofilă. Scrieţi structurile limită ale intermediarilor substituţiei în poziţiile 2 şi 3 şi comparaţi.
• 31.2. Propuneţi metode pentru sinteza următorilor compuşi din clasa furanului: a. furan, b. 2,5-dimetilfuran, c. 2,5-difenilfuran, d. 2,4-dimetil-3,5-dicarbetoxifuran, e. 2-bromfuran, f. 2,5-dinitrofuran, g. acid furoic.
• 31.3. Furfurolul are proprietăţile unei aldehide aromatice.
a. Arătaţi formarea furfurolului din pentoze.
b. Ce se obţine la tratarea furfurolului cu ionul cian?
c. Ce se obţine la tratarea cu anhidridă acetică şi K_2CO_3?
d. Cum se obţine alcool furfurilic? dar tetrahidrofurfurilic?
• 31.4. Propuneţi metode pentru sinteza următorilor compuşi: a. pirol, b. 2,5-dimetilpirol, c. 2,5-dimetil-3-carbetoxipirol, d. 2,4,5-trimetilpirol, e. 2,4,5-trimetil-3-carbetoxipirol, f. 2-metilpirol, g. N-metilpirol.
• 31.5. Benzenul provenit din gudroanele cărbunilor de pămînt conţine tiofen. El nu poate fi utilizat direct la hidrogenare catalitică (de ce?). Arătaţi cum se pot îndepărta urmele de tiofen din benzen spre a fi utilizabil la hidrogenare?
• 31.6. Arătaţi cum se poate obţine tiofen sintetic.
• 31.7. Ce se formează la tratarea cu acid sulfuric a furanului, tiofenului, pirolului? dar a furfurolului şi a acidului furoic?

● 31.8. Semicarbazona 5-nitro-furfurolului este un medicament bacteriostatic (nitrofuran). Scrieţi etapele unei sinteze pornind de la furfurol.

● 31.9. Arătaţi cum se poate obţine 2-formilpirol şi 2,4-dimetil-5-formilpirol. Justificaţi alegerea metodei în cele două cazuri.

● 31.10. Arătaţi ce se obţine la tratarea furanului, tiofenului şi pirolului cu ester diazoacetic. Arătaţi ce se obţine la tratare cu diclorcarbenă.

● 31.11. Atomul de hidrogen de la grupa NH din pirol are caracter acid. Arătaţi ce se obţine la tratarea pirolului cu iodură de metilmagneziu.

● 31.12. Scrieţi sistemul heterociclic al porfinei. Ce sînt hemul, hemina şi hemoglobina? Care este rolul hemoglobinei în organism?

● 31.13. Scrieţi structurile electronice ale indolului şi izoindolului. Care sînt poziţiile reactive pentru substituţii electrofile la indol şi izoindol? Scrieţi structurile limită ale intermediarilor substituţiei.

● 31.14. Arătaţi cum se poate obţine indol din următoarele materii prime : a. anilină, b. fenilhidrazonă, c. nitrobenzaldehidă, d. *orto*-nitrotoluen.

● 31.15. Arătaţi cum se obţin prin metodele Nenițescu următorii compuşi indolici : a. 2-metilindol, b. 5-hidroxiindol, c. 2-metil-5-hidroxiindol, d. acid indolilacetic, e. triptamină, f. serotonină.

● 31.16. Arătaţi motivele pentru care pirolul reacţionează în substituţii electrofile în poziţia 2 iar indolul în poziţia 3.

● 31.17. Arătaţi produşii de reacţie ai indolului cu următorii compuşi : a. dimetilamină + + formaldehidă, b. dimetilformamidă + oxiclorură de fosfor, c. clorură de oxalil.

● 31.18. Arătaţi mai multe variante de obţinere a acidului indolilacetic din indol.

● 31.19. Scrieţi formula indigoului. Propuneţi metode de sinteză din : a. anilină, b. acid antranilic. Ce se înţelege prin colorant de cadă?

● 31.20. Arătaţi reprezentarea mecanic-cuantică şi electronică a piridinei.

a. Precizaţi natura orbitalului în care se află electronii neparticipanţi. Ce influenţă au asupra bazicităţii piridinei? Faceţi o comparaţie cu pirolul şi trimetilamina.

b. Scrieţi produşii reacţiei piridinei cu HCl, CH_3I, CH_3COCl.

● 31.21. Prin tratarea sărurilor de piriliu cu amine primare se obţin săruri de piridiniu. A. T. Balaban şi A. Dinculescu (1979) au observat următoarele deplasări chimice ale grupelor metil din două săruri de piridiniu.

a. N-Metil-2,4,6-trimetilpiridiniu : δ 2,82 ppm pentru metilii 2,6 şi δ 2,58 ppm pentru metilul din poziţia 4.

b. N-Fenil-2,4,6-trimetilpiridiniu : δ 2,48 ppm pentru metilii 2,6 şi δ 2,73 ppm pentru metilul din poziţia 4.

Daţi o explicaţie acestor deplasări chimice.

● 31.32. Arătaţi de ce la piridină substituţia electrofilă are loc greu, în poziţia β, iar substituţia nucleofilă are loc uşor în poziţia α. Halogenopiridinele dau SN mai uşor sau mai greu decît piridina?

● 31.23. Cum se pot obţine următorii compuşi :
a. 2-aminopiridină, b. 2-hidroxipiridină, c. 2-clorpiridină, d. 2-vinilpiridină, e. acid nicotinic, f. acid izonicotinic, g. N-metilpiperidină.

● 31.24. Cum se pot obţine următorii compuşi chinolinici :
a. chinolina, b. 2-metilchinolina, c. acidul 2-fenilchinolin-4-carboxilic (medicamentul Atofan), d. 4-metilchinolină, e. acid chinolin-2-carboxilic, f. izochinolină, g. 8-hidroxichinolină.

● 31.25. Arătaţi în ce poziţii reacţionează chinolina în substituţii electrofile şi în ce poziţii în substituţii nucleofile.

● 31.26. Arătaţi structurile tautomere ale următorilor compuşi :
a. 2-aminopiridină, b. 2-hidroxipiridină, c. 2-aminochinolină, d. 2-hidroxichinolină.

● 31.27. Grupele metil din poziţiile α şi γ ale piridinei şi chinolinei se condensează, în cataliză bazică, cu aldehide. Arătaţi mecanismul acestor reacţii şi explicaţi stabilizarea carbanionului intermediar. Daţi exemple.

● 31.28. Chinolina este mai puţin bazică decît piridina şi izochinolina. Explicaţi.

● 31.29. Nicotina este alcaloidul principal din tutun. Structura nicotinei a fost stabilită prin reacţii de degradare oxidativă şi prin sinteze. Ea este o α-(β'-piridil)-N-metilpirolidină.

a. Unul din produşii de oxidare este acidul N-metilpirolidin-2-carboxilic. Arătaţi reacţiile prin care se realizează oxidarea selectivă a inelului piridinic din moleculă (rezistent la oxidare).

b. O sinteză a nicotinei (A. Pictet, 1904) porneşte de la N-(β-piridil)-pirol. Arătaţi cum se poate obţine acest compus pornind de la acid nicotinic. Arătaţi apoi cum se poate transforma în nicotină ştiind că unul din intermediari este β-piridil-α-pirolul rezultat prin izomerizarea termică a N-(β-piridil)-pirolului.

● 31.30. Alcaloidul papaverina are importante utilizări în medicină. Propuneţi o sinteză a acestui compus pornind de la 3,4-dimetoxifeniletilamină (homoveratrilamină). Arătaţi cum se poate obţine homoveratrilamina din 1,2-dimetoxibenzen (veratrol).

● 31.31. Scrieţi formulele următorilor compuşi : a. α-piran, b. γ-piran, c. perclorat de piriliu, d. cumalină, e. α-cromenă, f. cromonă, g. cumarină, h. croman, i. flavan, j. sare de flaviniu, k. antocianidină.

● 31.32. Explicaţi caracterul aromatic al sărurilor de piriliu. Arătaţi dacă sărurile de piriliu dau sau nu dau reacţii de substituţie electrofilă.

Ce proprietăţi caracteristice au bazele de piriliu? În ce poziţii reacţionează sărurile de piriliu cu reactanţi nucleofili?

● 31.33. Propuneţi sinteze pentru următoarele săruri de piriliu : a. 2,4,6-trimetilpiriliu, b. 2,4,6-trifenilpiriliu.

● 31.34. Arătaţi reacţiile percloratului de 2,4,6-trimetilpiriliu cu următorii reactivi : a. NaOH, AgOH, b. NH_3, $C_6H_5NH_2$, $C_2H_5NH_2$, c. H_2N-CH_2COOR.

● 31.35. Cum se obţine cumarina? Scrieţi etapele sintezei şi mecanismul reacţiilor utilizate.

● 31.36. Antocianidinele sînt derivaţi naturali ai cianidinei. Arătaţi cum variază structura acestor compuşi în funcţie de *pH*-ul mediului. Pentru care din structuri prevedeţi culoare roşie şi pentru care prevedeţi culoare albastră?

● 31.37. Scrieţi o sinteză a fluoresceinei şi arătaţi sistemul cromofor din moleculă.

32. COMPUȘI HETEROCICLICI AROMATICI POLIHETEROATOMICI

Numeroși compuși heterociclici cu doi sau mai mulți atomi de azot cu inel de cinci sau de șase atomi, monociclici sau cu inele condensate, formează scheletul unor produși naturali de importanță vitală cum sînt acizii nucleici, unele coenzime, vitamine etc. De asemenea, compuși heterociclici poliheteroatomici sînt medicamente și coloranți sintetici de valoare sau intră în compoziția unor alcaloizi.

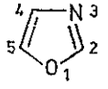
În cele ce urmează vor fi tratate, selectiv, numai cîteva clase mai importante, ai căror reprezentanți se bucură de cea mai largă răspîndire în natură sau formează sistemele de bază ale unor produși industriali.

32.1. AZOLI

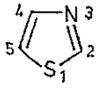
32.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Se numesc azoli compușii heterociclici cu caracter aromatic cu ciclu de cinci atomi, avînd în ciclu doi sau mai mulți heteroatomi între care unul este un atom de azot.

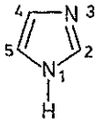
Azolii pot fi derivați formal de la sistemele heterociclice fundamentale, monoheteroatomice, prin înlocuirea unei sau a mai multor grupe CH cu azot. Astfel, de la furan derivă oxazoli, de la tiofen tiazoli și de la pirol derivă diazoli, tri-, tetra- sau pentazoli. Sînt redate mai jos cîteva sisteme fundamentale.



Oxazol



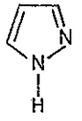
Tiazol



Imidazol

Izoxazol

Izotiazol

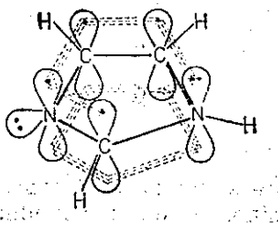


Pirazol

Numerotarea pozițiilor din ciclul azolilor se face începînd de la heteroatom, oxigenul avînd prioritate asupra sulfului iar acesta asupra azotului.

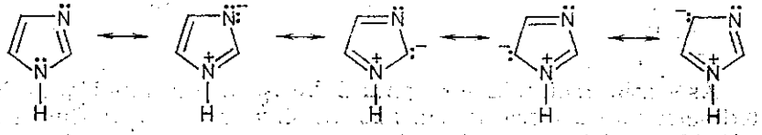
32.1.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Azolii sînt formați din atomi de carbon și heteroatomi hibridizați sp^2, uniți între ei prin legături $\sigma\ sp^2—sp^2$; atomii de hidrogen sînt legați de carbon sau de azot (în pirazol și imidazol) prin legături $\sigma\ sp^2—s$. Orbitalii nehibridizați p ai atomilor ciclului furnizează cîte un electron și unul din heteroatomi doi electroni pentru a forma sextetul aromatic.



Perechea de electroni neparticipanți ai azotului se află într-un orbital sp^2.

Structura electronică a imidazolului, luat ca exemplu, poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:



Trebuie remarcat că structurile limită cu sarcini negative la azot sînt favorizate față de celelalte, atomul de azot fiind un acceptor mai bun de electroni decît ceilalți atomi ai ciclului, datorită electronegativității sale mai mari decît cea a carbonului.

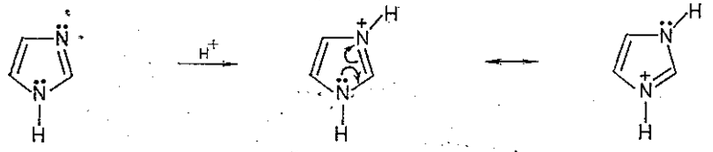
Caracterul aromatic al azolilor este mai pronunțat decît al compușilor heterociclici monoheteroatomici; imidazolul este mai aromatic decît pirolul și cu cît numărul de atomi de azot din ciclu se mărește, crește și stabilizarea aromatică a sistemului (la tetrazol energia de conjugare, stabilită din căldura de ardere, este de aprox. 50 kcal · mol^{-1}).

Imidazolul, pirazolul și tiazolul au comportare aromatică tipică: sînt rezistenți la agenți oxidanți și dau reacții de substituție electrofilă (v. mai departe).

Bazicitatea azolilor. Oxazolul, tiazolul şi pirazolul sînt baze slabe. Acizii lor conjugaţi au pK_a între 1,3 şi 2,5 (compară cu piridina şi aminele alifatice ai căror acizi conjugaţi sînt mult mai slabi, pK_a 5,3 respectiv 10).

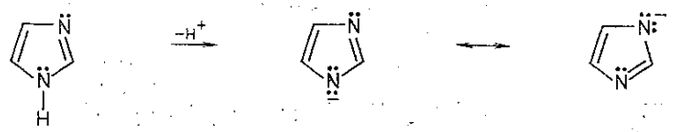
Bazicitatea redusă a azolilor, în comparaţie cu a piridinei, se datorează efectului de atracţie a celui de-al doilea heteroatom asupra electronilor neparticipanţi din orbitalul sp^2 al azotului.

Imidazolul face excepţie prin caracterul său puternic bazic; acidul său conjugat are pK_a 7. El se poate protona în soluţie apoasă neutră. Această comportare a imidazolului se datorează stabilizării prin conjugare izovalentă a acidului conjugat.

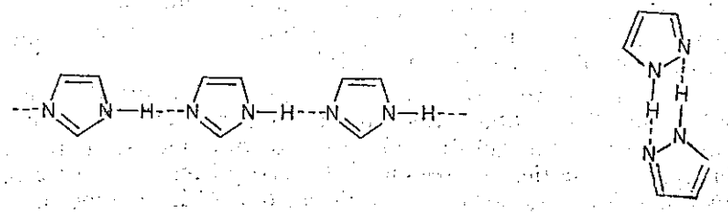


Această proprietate a imidazolului joacă un rol important în procesele biochimice, un aminoacid cu inel imidazolic (histidina, v. § 33.1), avînd rolul de transmiţător de protoni în reacţii enzimatice (v. § 33.2.5.b).

Imidazolul are ca şi pirolul şi caracter acid. Anionul format prin cedarea protonului este stabilizat prin conjugare izovalentă.



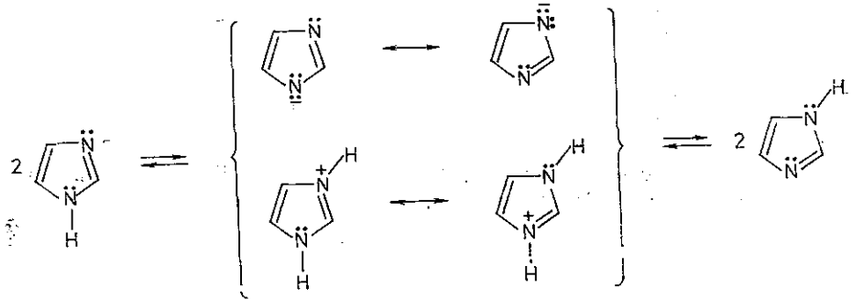
Asociaţia moleculară a pirazolului şi imidazolului prin legături de hidrogen este o consecinţă a bazicităţii, respectiv a aciditătii acestor diazoli. Pirazolul formează dimeri iar imidazolul formează polimeri liniari.



Tautomeria diazolilor. În pirazol şi imidazol nu este precizat de care atom de azot este legat atomul de hidrogen. Aceasta face ca poziţiile

4 şi 5 din imidazol să fie echivalente; există un singur 4 (sau 5) metilimidazol. De asemenea există un singur 3 (sau 5) metilpirazol.

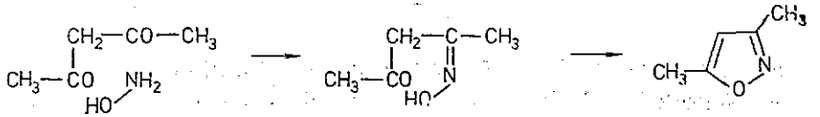
Transformarea tautomeră are loc prin transferul intermolecular al unui proton, de la o moleculă la alta, prin ionizare şi protonare.



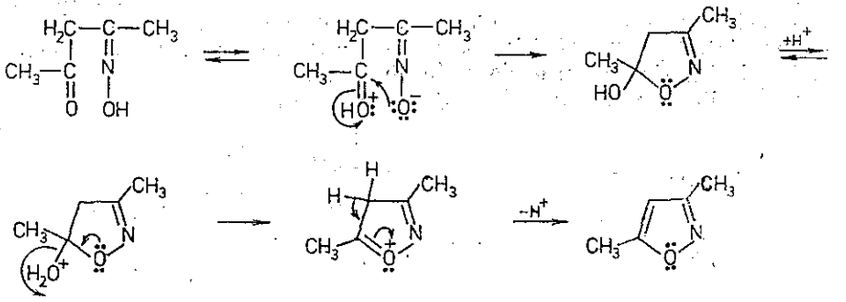
32.1.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Sinteze de 1,2-azoli din compuşi β-dicarbonilici

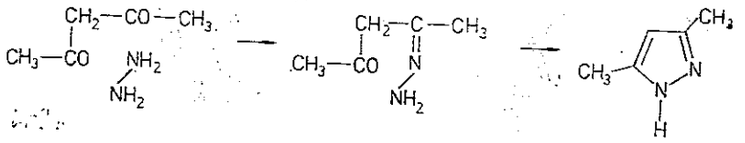
Compuşii 1,3-dicarbonilici dau la tratare cu hidroxilamină (un mol) o monoximă care se ciclizează, în cataliză acidă, dînd izoxazoli.



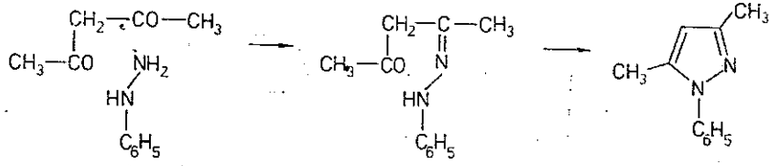
Reacţia decurge prin următorul mecanism:



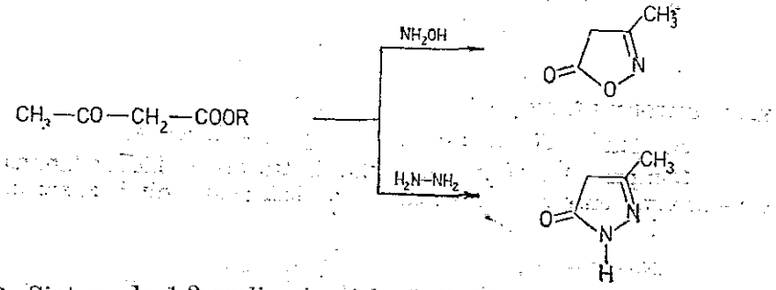
Prin tratare cu hidrazină se formează o monohidrazonă care prin ciclizare trece în derivaţi de pirazol.



Reacţia unei β-dicetone cu fenilhidrazină conduce la un derivat de N-fenilpirazol.



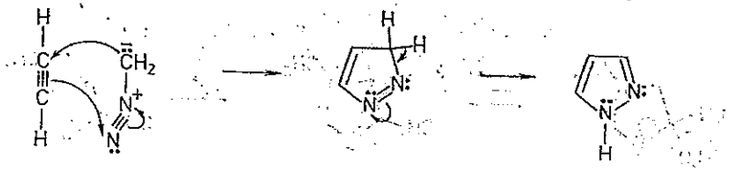
Esterii β-cetonici dau la tratare cu hidroxilamină **izoxazolone**; la tratare cu fenilhidrazină dau pirazolone.



B. Sinteze de 1,2-azoli prin cicloadiţii 1,3-dipolare (3 + 2)

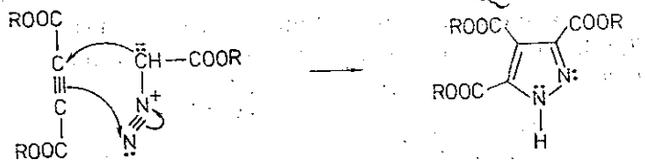
Cicloadiţiile 1,3-dipolare au mecanism concertat. Un reactant, componenta 1,3-dipolară, are la un capăt al sistemului un orbital vacant (sarcină pozitivă), iar la celălalt capăt o pereche de electroni (sarcină negativă). Cel de-al doilea reactant, componenta 1,3-dipolarofilă, poate fi o acetilenă, o alchenă activată prin grupe fenil sau o cicloalchenă tensionată (R. Huisgen, 1957). Se cunosc numeroase adiţii 1,3-dipolare cu aplicaţii sintetice în alte clase de compuşi.

a. Pirazol din acetilene şi diazometan



Prin tratarea acetilenei cu diazometan se obţine un produs de cicloadiţie care trece în tautomerul stabil, pirazolul.

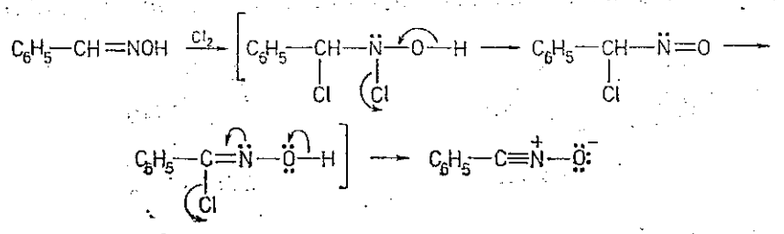
Prin reacţia esterului diazoacetic cu esterul acetilendicarboxilic se obţin esteri ai acizilor pirazolcarboxilici.



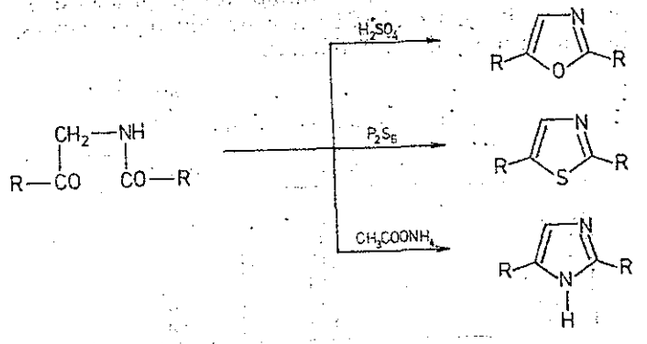
b. Izoxazoli din acetilene şi nitriloxizi

Benzonitriloxidul reacţionează (prin cicloadiţie 3 + 2) cu acetilene cu formare de izoxazoli (A. Quilico, 1937).

Benzonitriloxidul, instabil, se obţine prin tratarea cu baze a clorurilor acizilor hidroxamici (formate din aldoxime prin clorurare).



C. Sinteze de 1,3-azoli din α-aminocetone acilate

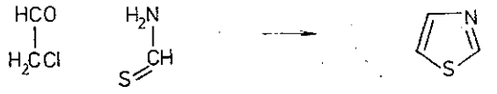


Oxazoli, imidazoli şi tiazoli substituiţi se obţin prin tratarea α-aminocetonelor acilate sau benzoilate cu agenţi deshidratanţi (oxazoli), acetat de amoniu (imidazoli) sau P_2S_5 (tiazoli). Reacţia este o variantă a sintezei Paal-Knorr a compuşilor heterociclici monoheteroatomici (v. § 31.1.3.A).

D. Sinteze specifice pentru anumiţi reprezentanţi

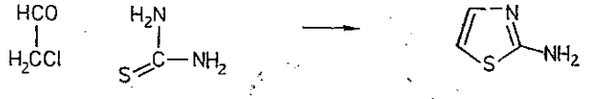
a. Imidazolul se obţine prin încălzirea glioxalului cu amoniac şi formaldehidă.

b. Tiazolul se obţine din cloracetaldehidă şi tioformamidă.



Tioformamidă

Prin tratarea cloracetaldehidei cu tiouree se obţine 2-aminotiazolul, utilizat la fabricarea unei sulfamide importante, sulfatiazolul (v. § 21.5.4.C).



Tiouree 2-Aminotiazol

32.1.4. PROPRIETĂŢI FIZICE. REACŢII CHIMICE

Azolii sînt substanţe lichide; imidazolul şi pirazolul au punctele de fierbere ridicate, din cauza legăturilor de hidrogen care se stabilesc între moleculele acestor azoli (v. § 32.1.2).

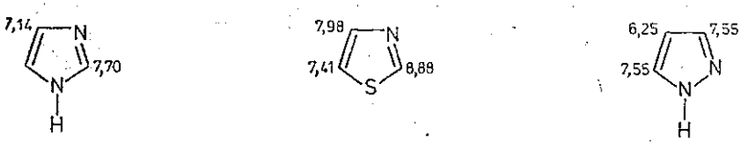
Tabela 32.1

Constante fizice ale unor azoli

	p.f., °C	p.t., °C
Oxazol	70	—
Izoxazol	95	—
Tiazol	117	—
Izotiazol	113	—
Imidazol	263	90
Pirazol	188	70

Azolii sînt în general solubili în solvenţi organici. Imidazolul şi pirazolul sînt însă solubili în apă şi în solvenţi polari.

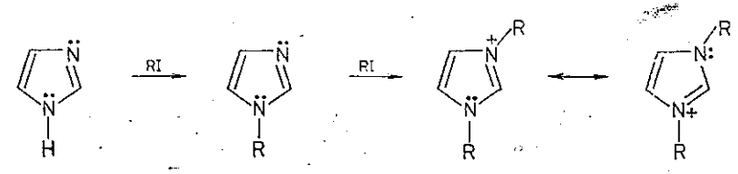
Spectrele RMN ale unor azoli reprezentativi prezintă următoarele semnale (δ, ppm):



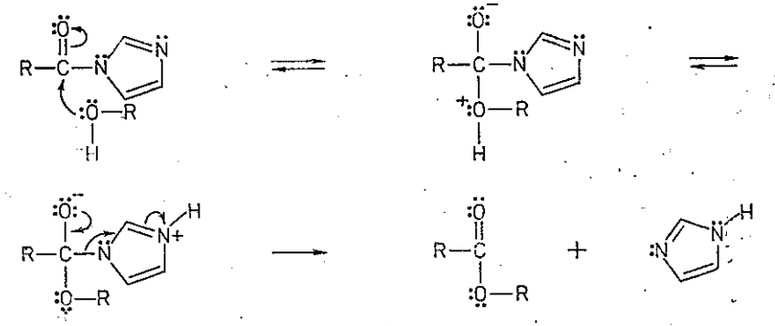
Spectrele UV ale azolilor sînt comparabile cu spectrele UV ale furanului, tiofenului şi pirolului. Ca şi acestea, prezintă o absorbţie intensă la aprox. 210 nm (tranziţie $\pi \rightarrow \pi^*$) şi o bandă de intensitate mică la aprox. 250 nm (tranziţie $n \rightarrow \pi^*$).

Azolii sînt substanţe cu caracter bazic. Cu acizii tari formează săruri (v. § 32.1.2).

Imidazolul reacţionează cu compuşi halogenaţi alchilîndu-se la azot; N-alchilimidazolii se alchilează la cel de-al doilea atom de azot, dînd săruri cuaternare.

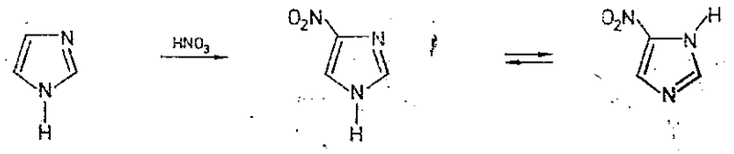


N-Acilimidazolii, preparaţi prin reacţia acizilor carboxilici cu carbonildiimidazol, conţin o legătură reactivă; sînt buni agenţi de acilare ai alcoolilor, aminelor etc. (v. § 24.3.E.c).



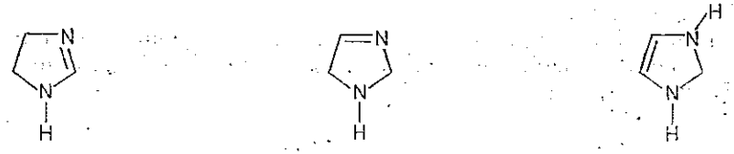
1,2-Azolii au un caracter aromatic. Ei dau reacţii de substituţie electrofilă, de ex. se halogenează, se nitrează şi se sulfonează în poziţia 4.

1,3-Azolii, imidazolul şi pirazolul, dau reacţii de substituţie aromatică în poziţia 4 (5). Dacă poziţiile 4 şi 5 sînt ocupate, substituţia are loc în poziţia 2.



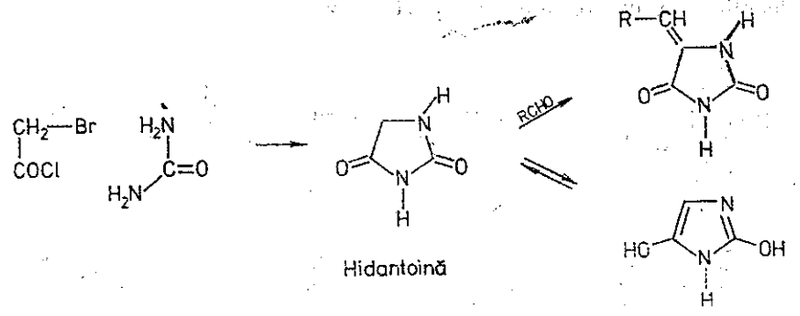
32.1.5. DERIVAŢI HIDROGENAŢI ŞI OXIGENAŢI AI AZOLILOR

Derivaţii hidrogenaţi ai diazolilor, pirazolinele şi imidazolinele, sînt mai puţin importanţi.



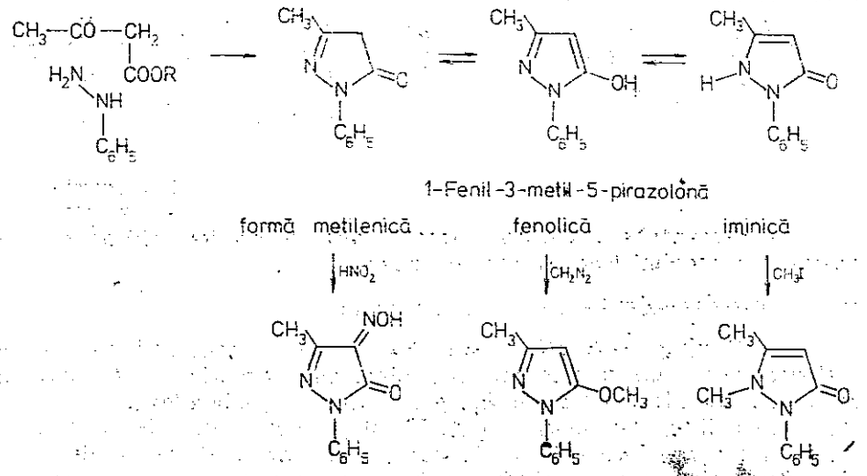
2-Imidazolină 3-Imidazolină 4-Imidazolină

Hidantoina, 2,4-diceto-tetrahidroimidazolul, se obţine prin condensarea clorurii de bromacetil cu uree. Hidantoina conţine o grupă CH_2 reactivă, care se condensează cu compuşi carbonilici; această proprietate este utilizată în multe sinteze.



Hidantoină

Pirazolone. Prin tratarea esterului acetilacetic cu fenilhidrazină se obţine, după cum s-a arătat înainte, 1-fenil-3-metil-5-pirazolonă. Fenilmetilpirazolona prezintă trei forme tautomere: o formă metilenică, o formă iminică şi o formă fenolică.



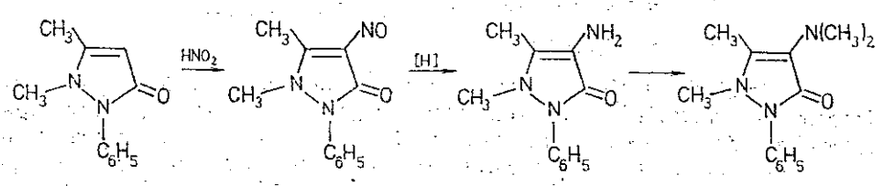
1-Fenil-3-metil-5-pirazolonă

formă metilenică fenolică iminică

Cele trei forme nu sînt izolabile dar există derivaţi ai celor trei forme. Astfel, prin tratarea cu diazometan reacţionează forma fenolică. Forma metilenică a fenilmetilpirazolonei are o grupă CH_2 reactivă, care dă reacţii de condensare, de exemplu cu acidul azotos.

Prin metilare cu iodură de metil reacţionează forma iminică. Grupa metil se leagă de azotul iminic dînd 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolonă (medicament analgezic cunoscut sub numele de antipirină).

Prin nitrozarea antipirinei în poziţia 4, reducerea nitrozoderivatului la grupa NH_2 şi metilare se obţine 4-dimetilaminoantipirina, medicament utilizat sub numele de piramidon; are efect analgezic şi antitermic.



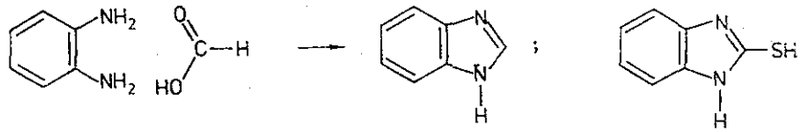
Antipirină Piramidon

32.1.6. BENZAZOLI

Benzotiazolul (p.f. 234°) se obţine prin reacţia *orto*-aminotiofenolului cu acid formic. Cu alţi acizi carboxilici se obţin produşi-2-substituiţi.

Benzotiazolul este un lichid, asemănător în reacţiile sale cu chinolina.

Benzimidazolul (p.t. 170°) se obţine din *orto*-fenilendiamină şi acid formic.



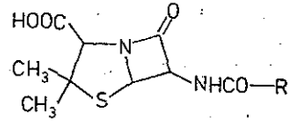
2-Mercaptobenz-imidazol

2-Mercaptobenzimidazolul este un auxiliar preţios utilizat la prelucrarea cauciucului (accelerator de vulcanizare).

32.1.7. COMPUŞI NATURALI CU INELE AZOLICE

a. *Compuşi naturali cu inel tiazolic.* Între compuşii naturali cu inel tiazolic trebuie menţionată penicilina, un antibiotic, o vitamină (tiamina sau aneurina, vitamina B_1) şi o enzimă, cocarboxilaza.

Penicilina, descoperită de A. Fleming (1929), este primul antibiotic folosit în terapeutică (1943). Ea este produsă de unele mucegaiuri, cum sînt *Penicillium notatum* şi *Penicillium chrisogenum*. Penicilina este un derivat al tetrahidrotiazolului.



Penicilină

G, $R = C_6H_5CH_2-$ X, $R = p\text{-}HOC_6H_4CH_2-$

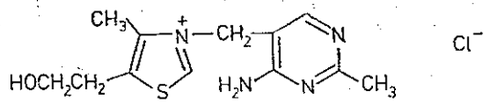
F, $R = CH_3CH_2CH{=}CHCH_2-$ K, $R = n\text{-}C_7H_{15}-$

R, $R = C_6H_5OCH_2-$

Antibioticele sînt substanţe produse de organismele vii, care au însuşirea de a împiedica, în concentraţii foarte mici, creşterea microorganismelor. Majoritatea antibioticelor sînt produse de microorganisme.

Penicilina se obţine industrial prin creşterea mucegaiurilor pe medii nutritive. Prin introducerea de anumite substanţe numite precursori în aceste medii se poate influenţa natura radicalului R; de ex. în prezenţă de acid fenilacetic se obţine exclusiv Penicilina G, în care R = benzil.

Vitamina B_1, numită şi tiamină sau aneurină, este una din componentele complexului vitaminei B. Ea a fost izolată de Jansen (1926).

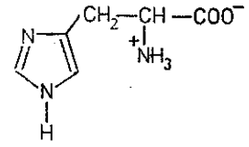


Vitamina B_1

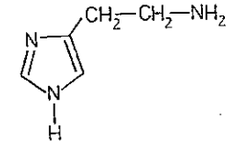
Vitamina B_1 sau tiamina serveşte în organismul animal ca precursor pentru producerea unei coenzime, cocarboxilaza. Cocarboxilaza este un ester al tiaminei cu acid pirofosforic, la grupa de alcool primar (K. Lochmann, 1937).

Cocarboxilaza este o coenzimă care catalizează transformările biochimice ale acidului piruvic. Ea este asociată cu enzime (proteine) specifice pentru diferitele tipuri de reacţii la care participă.

b. *Compuşi naturali cu inel imidazolic.* Histidina sau 4 (5)-imidazolil-3-alanina este un aminoacid natural. Produsul de decarboxilare al histidinei, histamina se găseşte în ţesuturi animale (mucoasa intestinală şi glanda hipofiză). Histamina stimulează muşchii netezi, glandele şi are efect dilatant asupra capilarelor. Multe alergii sînt provocate de o concentraţie mărită de histamină în organism.



Histidină



Histamină

O clasă importantă de produşi naturali cu inel imidazolic sînt purinele, care vor fi discutate la § 32.3.

32.2. AZINE

32.2.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Se numesc azine compuşii heterociclici cu inel de şase atomi avînd doi sau mai mulţi heteroatomi între care unul este azotul.

Azinele cu doi sau mai mulţi atomi de azot se numesc diazine, triazine, tetrazine etc. Poziţia atomilor de azot din azine se notează cu cifre. Numeroşi compuşi din această clasă au numiri comune care s-au extins asupra întregii grupe. Cele trei diazine monocicliee se numesc: piridazina, pirimidina şi pirazina.

1,2-Diazină

Piridazină

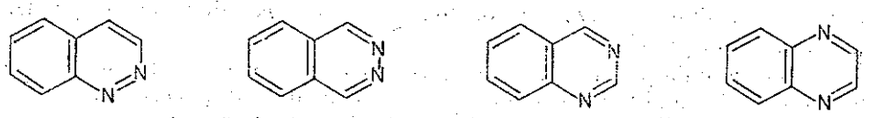
1,3-Diazină

Pirimidină

1,4-Diazină

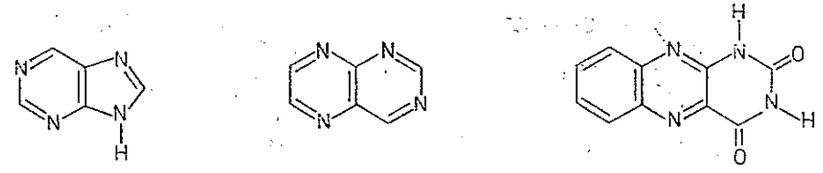
Pirazină

Diazinele condensate cu inele benzenice se numesc:



Cinolină Ftalazină Chinazolină Chinoxalină

De la pirimidină derivă compuşi heterociclici cu inele condensate, care formează scheletul a trei clase de produşi naturali de mare importanţă: purina (imidazolilpirimidina), pteridina (pirazinpirimidina) şi aloxazina.

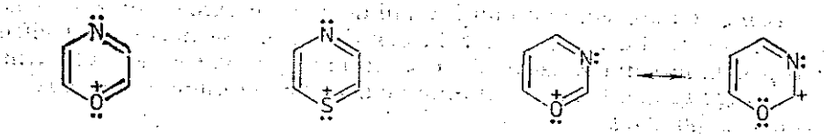


Purină Pteridină Aloxazină

Compuşii heterociclici cu inel de şase atomi avînd doi heteroatomi diferiţi se numesc oxazine (O,N) şi tiazine (S,N). Natura celui de-al doilea heteroatom, diferit de azot, se exprimă, în denumirea substanţei, prin particula *oxa* pentru oxigen şi *tia* pentru sulf, care se adaugă la numele de azină. Din această clasă sînt cunoscuţi mai ales anumiţi dibenzoderivaţi (v. § 32.6.1).

32.2.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂŢI CARACTERISTICE

a. Oxazinele şi tiazinele pot îndeplini condiţia aromaticităţii sub forma de cationi de oxaziniu sau de tiaziniu (v. şi cationi de piriliu, § 31.5).



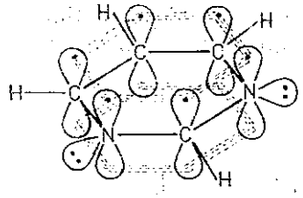
Cation de oxaziniu Cation de tiaziniu Cation de 1,3-oxaziniu

Pînă în prezent, este cunoscută numai 1,3-oxazina (3-azapiriliu; R. Schmidt, 1970). 1,4-Oxazina şi tiazina, necunoscute, au dibenzoderivaţi cunoscuţi care vor fi discutaţi în § 32.6.1.

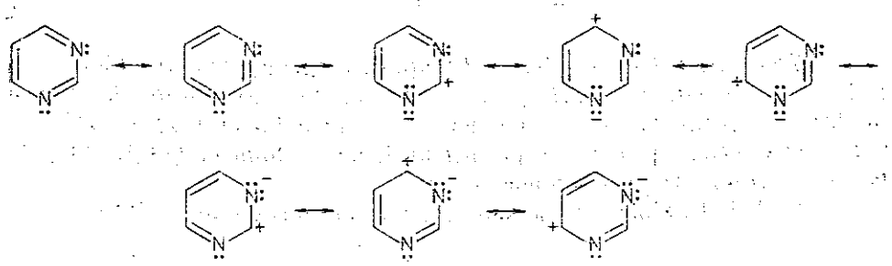
b. *Diazine.* Cele trei diazine izomere, piridazina, pirimidina şi pirazina, îndeplinesc condiţiile cerute de starea aromatică. Deoarece

pirimidina este sistemul cel mai bine studiat, fiind cu mult cel mai important, el va fi tratat cel dintîi.

Pirimidina (1,3-diazina). Sistemul heterociclic din pirimidină este compus din patru atomi de carbon şi doi atomi de azot hibridizaţi sp^2, uniţi prin legături σ sp^2—sp^2. Atomii de carbon formează fiecare cîte o legătură σ sp^2—s cu un atom de hidrogen. Electronii aflaţi în orbitalii p nehibridizaţi (patru la atomii de carbon şi cîte unul la atomii de azot) formează norul electronic comun al orbitalilor moleculari extinşi. Atomii de azot au fiecare cîte o pereche de electroni neparticipanţi, în orbitali hibridizaţi sp^2.

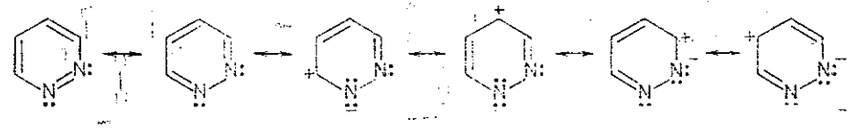


Repartiţia electronilor în inelul pirimidinic poate fi reprezentată prin structuri limită Kekulé şi prin structuri limită cu sarcini despărţite.

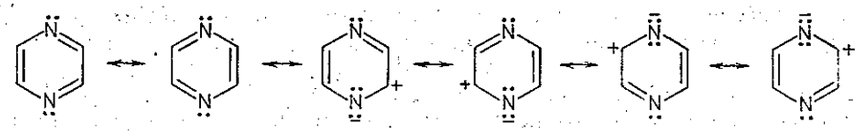


Deplasarea electronilor are loc spre atomul de azot, electronegativ; în structurile limită dipolare atomii de carbon din poziţiile 2, 4 şi 6 au sarcini pozitive. Aceasta are consecinţe asupra reactivităţii moleculei. Pirimidina are caracter aromatic. Ea este stabilă faţă de agenţi oxidanţi (ca şi piridina); la oxidarea benzopirimidinei (chinazolinei) se oxidează inelul benzenic (comportare analoagă cu cea a chinolinei).

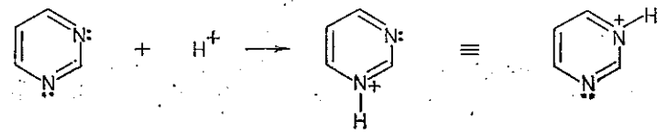
Piridazina (1,2-diazina) are structura electronică reprezentată prin structurile limită:



Pirazina are structură simetrică; este mai puţin studiată.

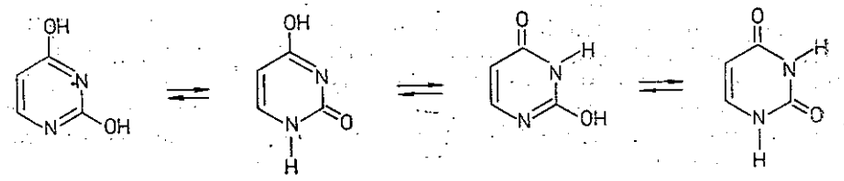


Bazicitatea diazinelor. Electronii neparticipanţi ai atomilor de azot se află în orbitali hibridizaţi sp^2. Bazicitatea diazinelor este mai mică decît a piridinei. Acidul conjugat al pirimidinei are pK_a 1,3 iar al piridinei are pK_a 5,3. Prin fixarea unui proton la un atom de azot rezultă structuri echivalente.

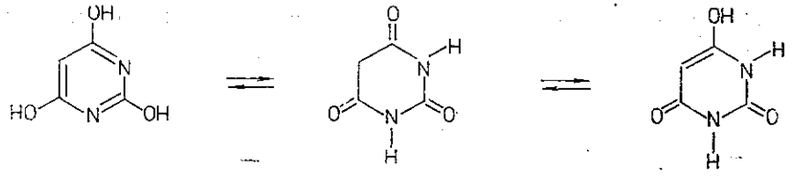


Tautomeria hidroxiazinelor. Compuşii oxigenaţi ai pirimidinei şi ai piridazinei se caracterizează printr-o tautomerie între forma lactamică (amidică) şi forma lactimică (enolică). Cele două forme nu sînt izolabile dar se evidenţiază prin unele proprietăţi fizice şi chimice. Aceşti compuşi pot fi reprezentaţi prin ambele formule.

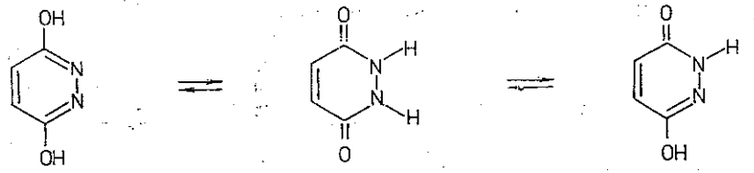
2,4-Dihidroxipirimidina sau uracilul are următoarele forme:



2,4,6-Trihidroxipirimidina sau acidul barbituric are trei structuri tautomere:



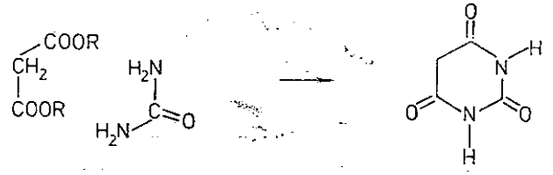
3,6-Dihidroxipiridazina este tautomeră cu hidrazida acidului maleic.



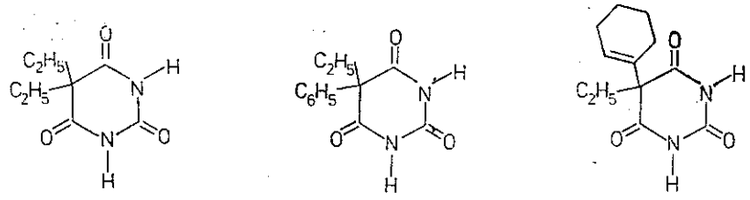
32.2.3. METODE DE SINTEZĂ

a. *Sinteze în clasa pirimidinelor.* În clasa pirimidinelor prezintă interes deosebit hidroxi- şi aminopirimidinele. Ele sînt accesibile prin sinteză directă de ciclu. Prin înlocuirea grupelor hidroxil din hidroxipirimidine se obţin alţi compuşi pirimidinici.

Acidul barbituric (2,4,6-trihidroxipirimidina) se obţine prin condensarea ureei cu ester malonic, în prezenţa etoxidului de sodiu.

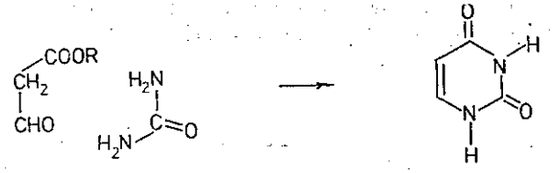


Unii derivaţi 5,5-disubstituiţi ai acidului barbituric sînt medicamente cu acţiune sedativă şi hipnotică. Ei se obţin prin condensarea ureei cu ester malonic disubstituit în prealabil cu grupe alchil, cicloalchil etc.



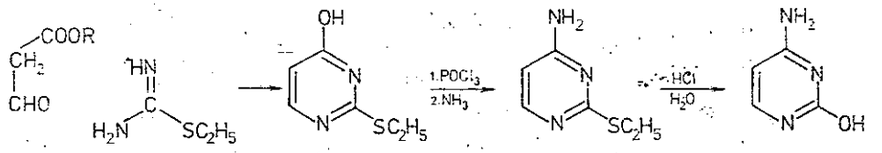
Veronal Luminal Ciclobarbital

Uracilul (2,4-dihidroxipirimidina) se obţine din uree prin condensare cu acid formilacetic (format în mediul de reacţie la tratarea acidului malic cu acid sulfuric concentrat, prin eliminare de acid formic; v. hidroxiacizi, § 30.1.5.C).



Uracil

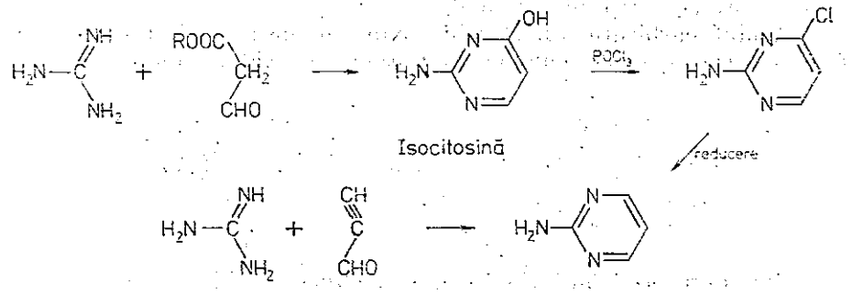
Citosina (2-hidroxi-4-amino-uracilul) se obține prin condensarea esterului formilacetic sodat cu S-alchil-tiouree.



Citosină

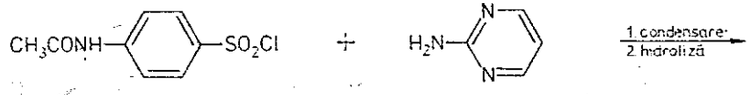
Înlocuirea grupei OH cu NH_2 are loc prin intermediul derivatului clorurat; grupa S—R se înlocuiește cu HO prin substituție nucleofilă.

2-Aminopirimidina se obține prin condensarea guanidinei cu ester formilacetic sodat sau cu aldehidă propargilică.

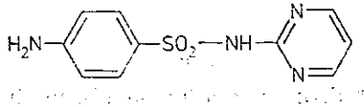


Isocitosină

2-Aminopirimidină



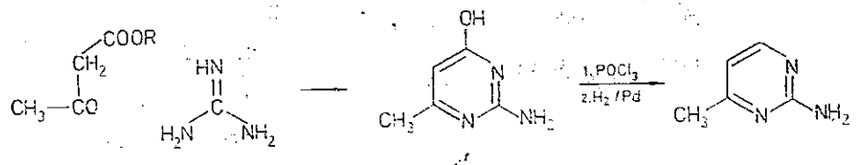
Clorura acidului acetil-sulfanilic



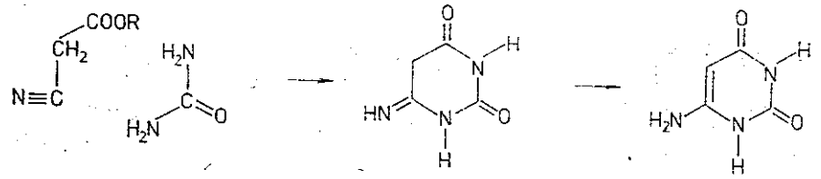
Sulfadiazină

2-Aminopirimidina se utilizează la fabricarea medicamentului bacteriostatic, sulfadiazina.

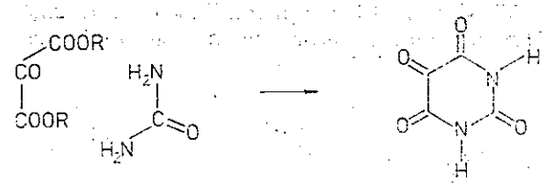
Aminometilpirimidinele (intermediari în sinteze de sulfamide) se obțin prin condensarea esterului acetilacetic cu guanidină.



6-Aminouracilul (intermediar în sinteze de purine, v. metoda Traube, § 32.3) se obține prin condensarea ureei cu ester cianacetic.

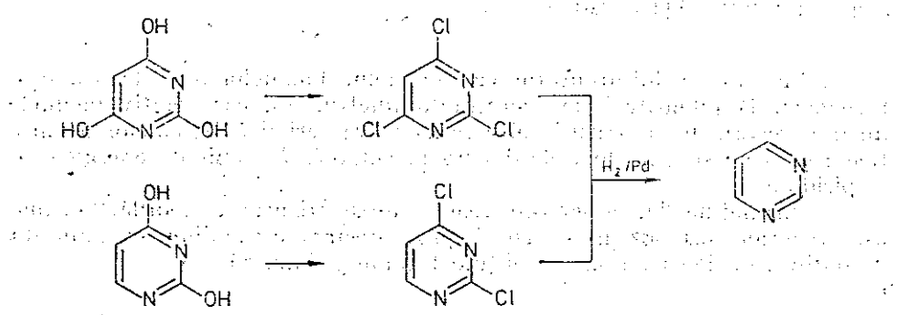


Aloxanul (tetracetohexahidropirimidina) se obține prin condensarea ureei cu ester mezoxalic.

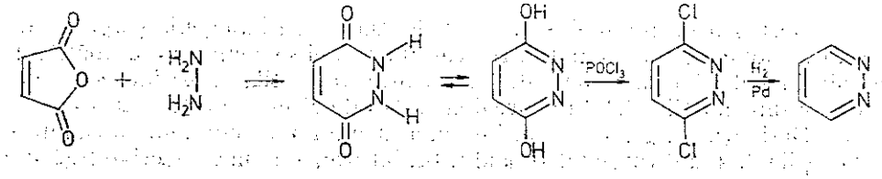


Aloxan

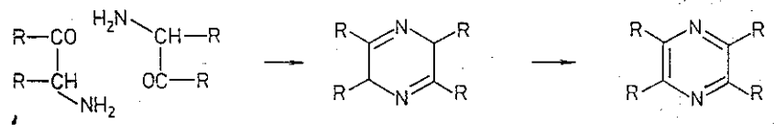
Pirimidina se obține din acid barbituric sau din uracil prin tratare cu $POCl_3$ și reducerea derivatului clorurat (cu hidrogen sau cu praf de zinc).



b. *Piridazina* (1,2-diazina) se obține din dihidroxipiridazină (hidrazida maleică) prin următoarele etape:

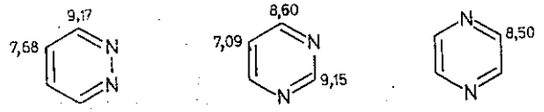


c. *Pirazina* (1,4-diazina) se formează prin autocondensarea α-aminocetonelor sau α-aminoaldehidelor, în mediu bazic, în prezenţă de aer sau un agent oxidant.



32.2.4. PROPRIETĂŢI FIZICE

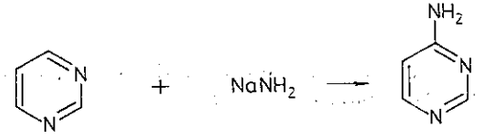
Piridazina este lichidă (p.f. 208°) iar celelalte diazine sînt solide (pirazina are p.t. 57° şi p.f. 116° iar pirimidina are p.t. 22,5° şi p.f. 124°). În spectrele RMN protonii acestor diazine au deplasări chimice tipic aromatice.



32.2.5. PROPRIETĂŢI CHIMICE

Prezenţa a doi atomi de azot în inelul diazinelor duce la o micşorare generală a densităţii de electroni din nucleu. Din acest motiv diazinele nu dau reacţii de substituţie electrofilă (caracteristică sistemelor aromatice); cînd acestea au loc, ele decurg în condiţii deosebit de energice (v. şi piridina).

Pirimidina dă, în schimb, reacţii de substituţie nucleofilă. Cel mai uşor reacţionează poziţia 4. Astfel, prin tratarea pirimidinei cu amidură de sodiu (reacţie Cicibabin) se obţine 4-aminopirimidină.

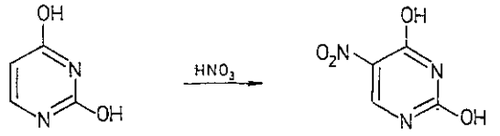


Derivaţii pirimidinei, substituiţi la nucleu cu halogeni, grupe alchil sau nitro, au caracter aromatic. În reacţiile lor, ei se comportă asemănător cu piridina dînd uşor reacţii de substituţie nucleofilă. Poziţiile cele mai reactive sînt poziţiile 2,4,6 în care densitatea de electroni este mai scăzută.

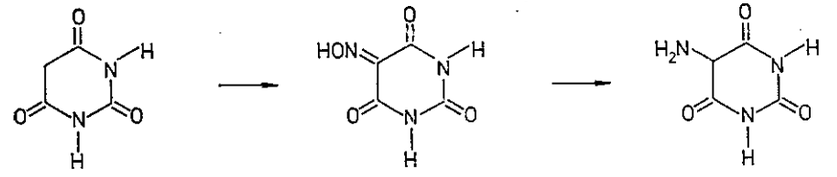
Derivaţii oxigenaţi ai pirimidinei şi aminopirimidinele substituite în poziţiile 2, 4 şi 6 (uracilul şi acidul barbituric) sînt mai reactive faţă de

reactanţi electrofili decît pirimidina. Substituţia acestor compuşi are loc în poziţia 5, mai puţin sărăcită în electroni.

Astfel, prin nitrarea uracilului se obţine 5-nitrouracil. Prin reducerea nitrouracilului se obţine 5-aminouracil.



Acidul barbituric are caracter aromatic slab. El are comportarea unei ureide ciclice a acidului malonic (corespunzînd formulei tautomerului lactamic). Acidul barbituric reacţionează cu acidul azotos în poziţia 5 dînd acid izonitrozobarbituric sau acid violuric.



Acid barbituric — Acid violuric — Uramil

Prin reducerea acidului violuric se obţine acidul 5-aminobarbituric sau uramilul. Acest compus se utilizează ca intermediar în sinteza acidului uric (v. Purine, § 32.3).

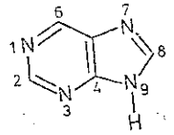
Aloxanul are grupa carbonil din poziţia 5 mai reactivă decît celelalte. Aloxanul formează, la această grupă, un hidrat stabil. Prin reducere se obţine acidul 5-hidroxibarbituric sau acidul dialuric.

Aloxan — Acid dialuric

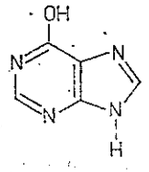
32.3. PURINE

Nomenclatură. Se cuprind sub numele de purine compuşi heterociclici poliheteroatomici care conţin un schelet format prin condensarea unui inel pirimidinic cu un inel imidazolic.

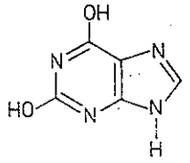
Sistemul heterociclic de bază se numeşte purină. Numerotarea în inelul purinelor începe de la unul din atomii de azot ai inelului pirimidinic.



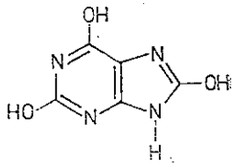
Se cunosc trei hidroxiderivaţi ai purinei care au numiri comune:



Hipoxantină

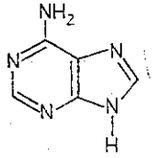


Xantină

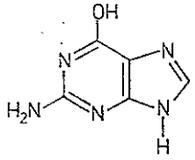


Acid uric

6-Aminopurina se numeşte adenină iar 2-amino-6-hidroxi-purina se numeşte guanină. Adenina şi guanina sînt componente ale acizilor nucleici (v. § 32.4).

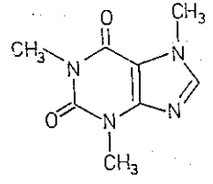


Adenină

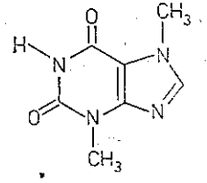


Guanină

Derivaţi metilaţi ai xantinei sînt produşi naturali importanţi. 1,3,7-Trimetilxantina, cafeina, se găseşte în boabele de cafea. Teobromina (3,7-dimetilxantina) se găseşte în boabele de cacao.



Cafeină

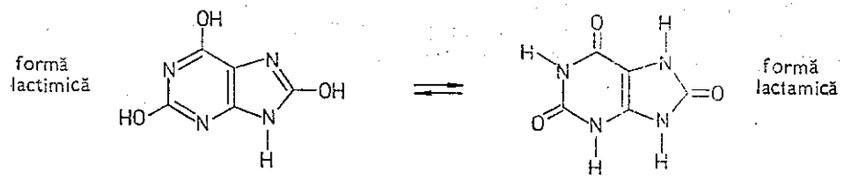


Teobromină

Structură. Sistemul heterociclic de bază, purina, întruneşte caracterul aromatic al pirimidinei cu cel al imidazolului.

Derivaţii oxigenaţi prezintă tautomerie lactam-lactimică.

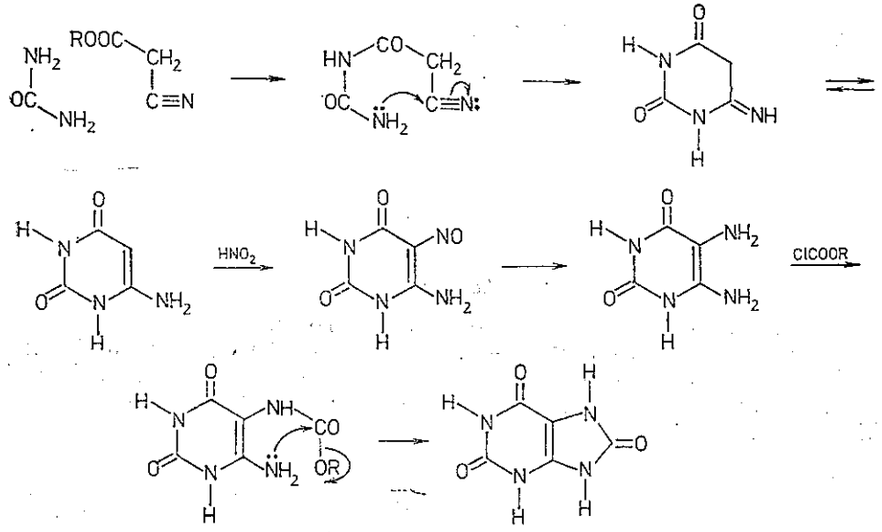
Acidul uric poate fi reprezentat prin formulele:



Acid uric

Metode de sinteză. Hidroxi- şi aminopurinele pot fi obţinute prin sinteze de ciclu pirimidinic pe care se grefează apoi ciclul imidazolic.

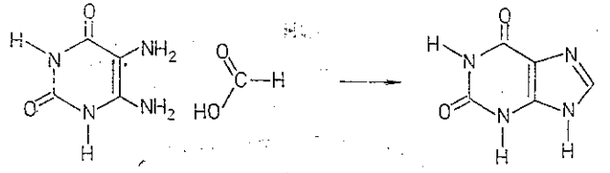
a. Sinteza acidului uric după W. Traube (1900) se realizează prin tratarea 5,6-diaminouracilului cu cloroformiat de etil şi ciclizarea monouretanului format.



Acid uric

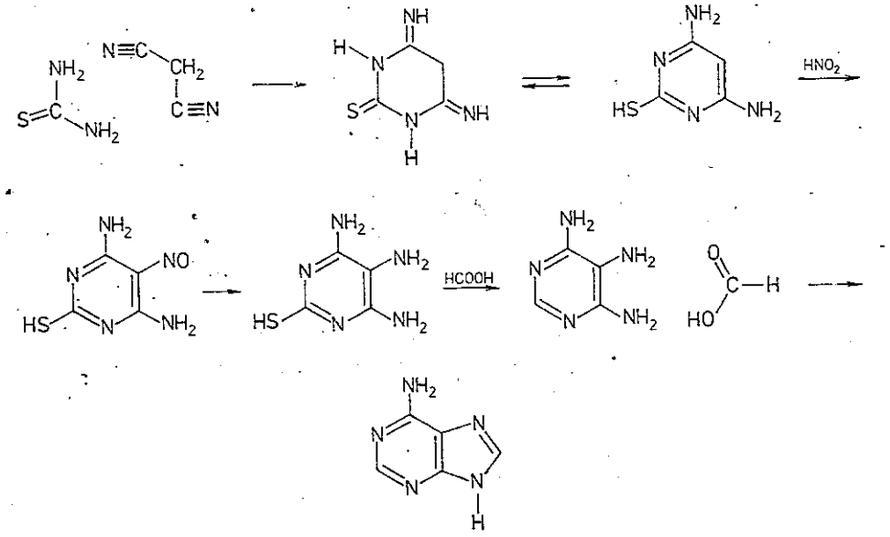
5,6-Diaminouracilul se obţine prin reducerea 5-nitrozo-6-aminouracilului; acesta se obţine prin nitrozarea 6-aminouracilului, uşor accesibil prin condensarea ureei cu acid cianacetic (v. § 32.2.3.f).

b. Xantina se obţine prin condensarea 5,6-diaminouracilului cu acid formic.



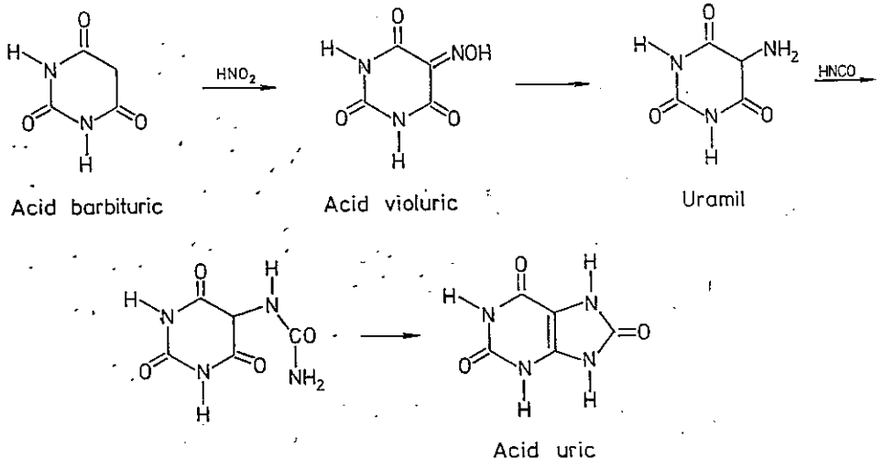
Xantină

c. Adenina se obţine din 2-mercapto-4,5,6-triaminouracil şi acid formic. Compusul triaminopirimidinic se obţine prin condensarea toureei cu dinitrilul acidului malonic urmată de nitrozarea şi reducerea mercapto-diaminopirimidinei formate intermediar.



Adenină

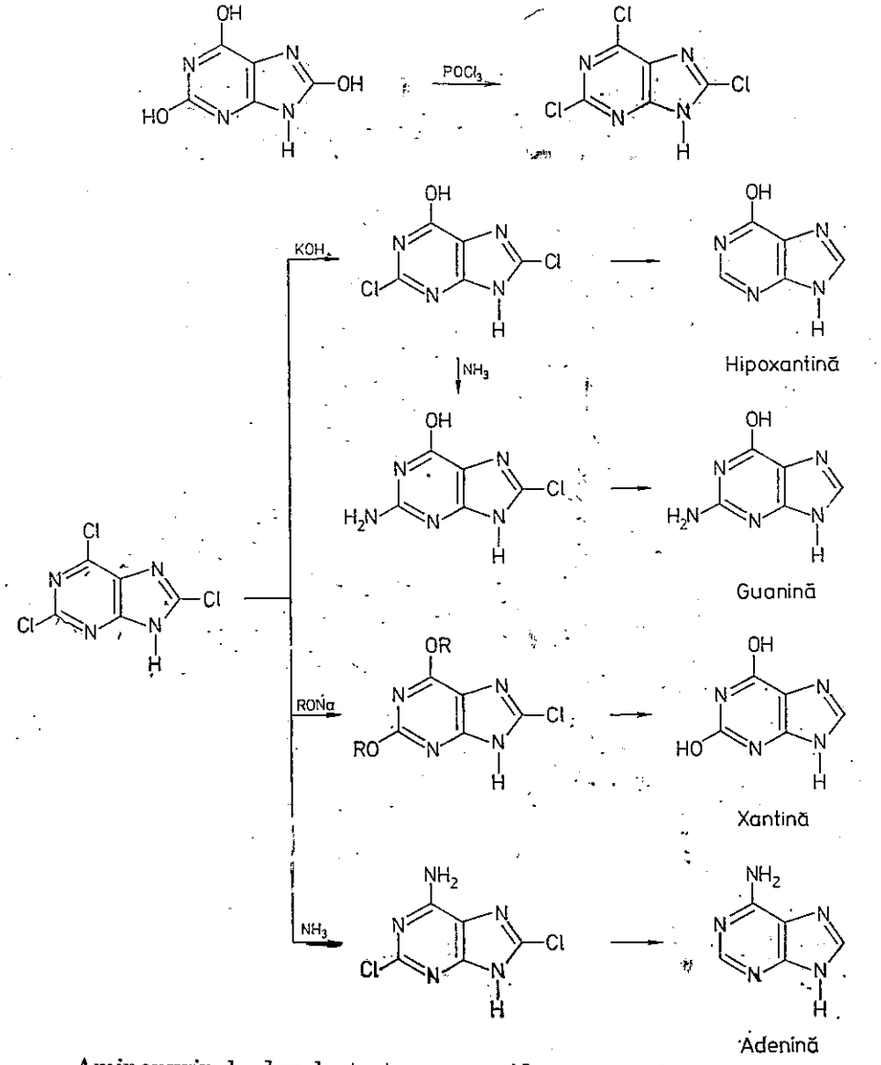
d. Sinteza acidului uric din acid barbituric are ca intermediar acidul aminobarbituric (uramilul) descris înainte. Formarea inelului imidazolic are loc prin tratarea cu acid izocianic şi ciclizarea acidului pseudouric în prezenţă de acid clorhidric sau acid oxalic (A. v. Baeyer, 1863; E. Fischer, 1895).



Acid barbituric — Acid violuric — Uramil

Acid uric

e. Sinteze de purine din 2,6,8-triclorpurină. Prin tratarea acidului uric cu $POCl_3$ se obţine 2,6,8-triclorpurina. Atomii de halogen din triclorpurină pot fi înlocuiţi cu grupări nucleofile (comportare caracteristică sistemelor pirimidinice). Cei trei atomi de halogen au reactivităţi diferite în funcţie de poziţia pe care o ocupă în moleculă. Poziţia 6 este cea mai reactivă, urmează apoi poziţia 2, iar poziţia cea mai puţin reactivă este poziţia 8.



Hipoxantină — Guaninā — Xantină — Adenină

Aminopurinele dau la tratare cu acid azotos hidroxipurine.
Prin reducerea triclorpurinei se obţine reprezentantul de bază al

clasei, purina (E. Fischer, 1899).

Purină

Surse naturale. Purina se găseşte în natură sub forma unei glicozide, nebularina (9-D-ribofuranozida-9-purinei) în ciuperca *Agaricus nebularis.*

Acidul uric, 2,6,8-trihidroxipurina (sau tautomerul lactamic) se găseşte în cantităţi mici în sînge, de unde trece în urină. Acidul uric a fost izolat de Scheele (1776) din pietrele din vezica urinară.

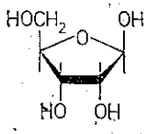
Adenina şi guanina sînt componente ale acizilor nucleici (v. § 32.4). Toate animalele sintetizează adenină şi guanină. Aceste purine se degradează enzimatic şi se elimină sub formă de acid uric. Păsările excretă amoniacul provenit prin degradarea proteinelor (aminoacizilor) sub formă de acid uric, mamiferele elimină acest amoniac sub formă de uree (v. § 28.1.E); peştii elimină azotul provenit prin degradarea proteinelor sub formă de amoniac.

32.4. NUCLEOSIDE ŞI NUCLEOTIDE. ACIZI NUCLEICI

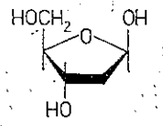
Acizii nucleici sînt combinaţii macromoleculare care se găsesc în toate celulele vii. Ei au un rol esenţial în sinteza proteinelor şi prin proprietatea lor specifică de a se duplica sînt transmiţători ai caracterelor ereditare.

Unităţile structurale (monomerii) care compun macromoleculele acizilor nucleici se numesc *nucleotide.* Nucleotidele se compun dintr-o bază purinică sau pirimidinică, o monozaharidă cu cinci atomi (pentoză) şi un rest de acid fosforic, esterificat cu unul din hidroxilii pentozei.

Prin eliminarea restului de acid fosforic din nucleotide se obţin *nucleoside* formate din baza purinică sau pirimidinică şi pentoză. Se disting două tipuri de nucleoside care diferă prin natura pentozei. Aceasta poate fi 2-dezoxi-D-riboza şi D-riboza.

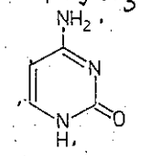


D-Ribozǎ

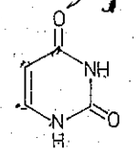


D-Desoxiriboză

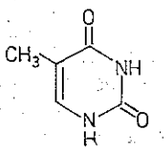
Baze pirimidinice



Citosină

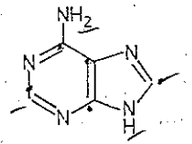


Uracil

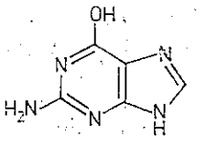


Timină

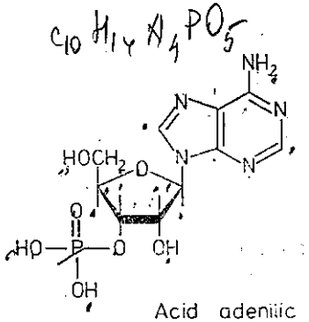
Baze purinice



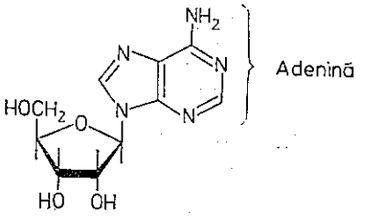
Adenină



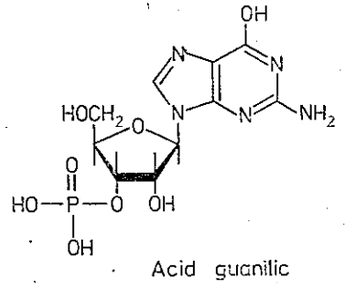
Guanină



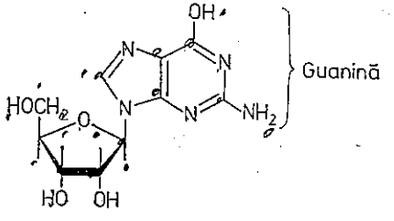
Acid adenilic
(nucleotidă)



Adenosină
(nucleosidă)



Acid guanilic
(nucleotidă)



Guanosină
(nucleosidă)

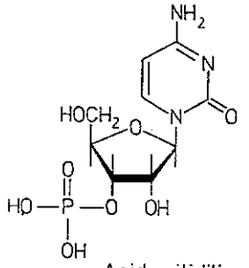
Nucleosidele care conţin riboză se numesc *ribonucleoside* şi cele care conţin desoxiriboză se numesc *desoxiribonucleoside*. Esterii lor fosforici la hidroxilul din poziţia 3 a restului de pentoză se numesc ribonucleotide respectiv desoxiribonucleotide.

Ribonucleotidele formează unitatea structurală a acizilor nucleici din plasma celulelor, numiţi acizi ribonucleici (ARN), iar desoxiribonucleotidele formează unităţile structurale din acizii nucleici din nucleele celulelor, numiţi acizi desoxiribonucleici (ADN).

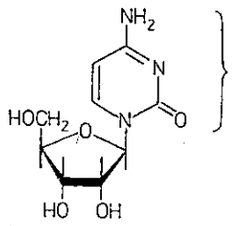
Bazele purinice din ADN şi ARN sînt comune: adenina (A) şi guanina (G). Bazele pirimidinice sînt însă diferite. În ADN se găsesc citosina (C) şi timina (T); în ARN se găseşte citosină (C) dar în locul timinei apare uracil (U).

Ribonucleotidele corespunzînd bazelor purinice din ARN se numesc acid adenilic şi acid guanilic. Nucleosidele corespunzătoare se numesc adenosină şi guanosină. (v. formulele p. 423).

Ribonucleotidele bazelor pirimidinice din ARN se numesc acid citidilic şi acid uridilic; nucleosidele corespunzătoare se numesc citidină şi uridină.

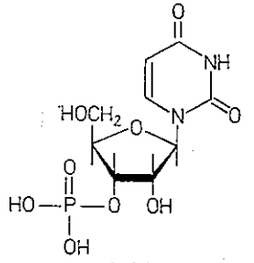


Acid citidilic
(nucleotidă)

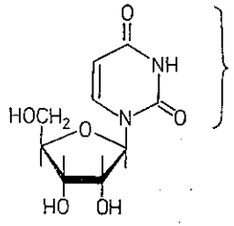


Citidină
(nucleosidă)

Citosină



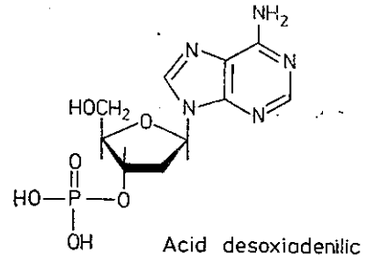
Acid uridilic
(nucleotidă)



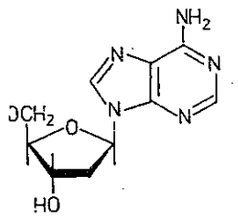
Uridină
(nucleosidă)

Uracil

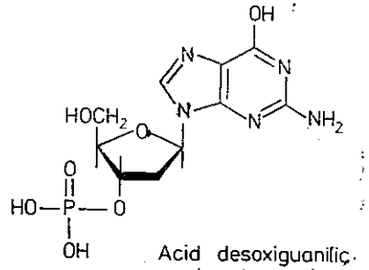
Nucleotidele şi nucleosidele din ADN (care au la bază 2-desoxiriboza) îşi formează numele prin adăugarea particulei desoxi la numele nucleotidei sau al nucleosidei respective. Astfel ele se numesc acid 2-desoxiadenilic, 2-desoxiadenosină etc.



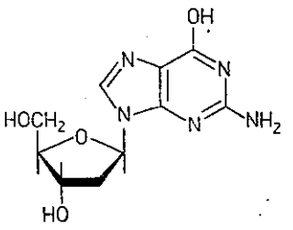
Acid desoxiadenilic
(nucleotidă)



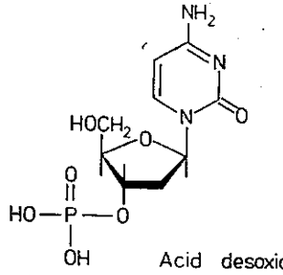
Desoxiadenosină
(nucleosidă)



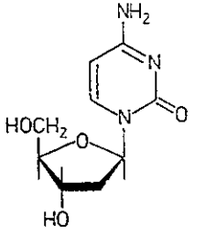
Acid desoxiguanilic
(nucleotidă)



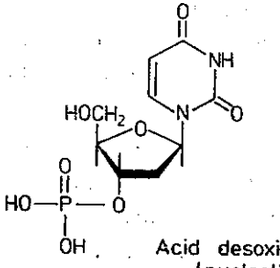
Desoxiguanosină
(nucleosidă)



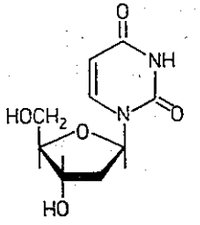
Acid desoxicitidilic
(nucleotidă)



Desoxicitidină
(nucleosidă)

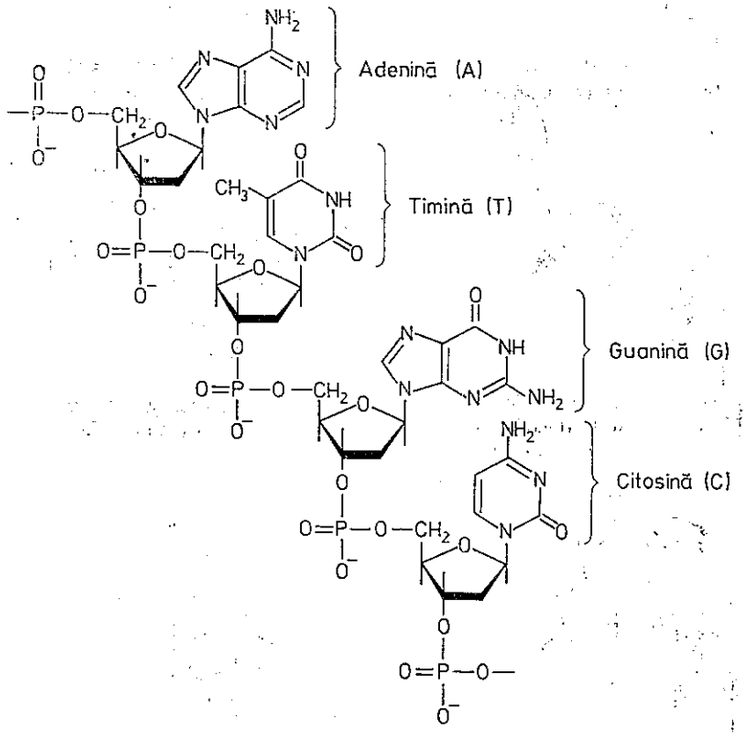


Acid desoxiuridilic
(nucleotidă)



Desoxiuridină
(nucleosidă)

În macromoleculele acizilor nucleici moleculele de nucleotide sînt unite între ele prin restul de acid fosforic din poziția 3 a unei molecule cu grupa hidroxil primar, din poziția 5, a celeilalte molecule. Caracteristic este faptul că unitățile de nucleotide componente se succed într-o ordine strictă.



Macromoleculele de acizi nucleici conțin, după proveniență, de la cîteva mii la cîteva milioane de resturi de mononucleotide.

Structura catenei macromoleculelor de acizi nucleici (structura secundară) a fost clarificată în urma studiilor cu raze X (Watson, Crick, 1953; Wilkins, 1957).

Macromoleculele de ADN sînt formate din două catene răsucite în spirală (elice dublă). Bazele purinice și pirimidinice se află în interiorul elicei iar resturile de pentoză și de fosfat în exteriorul ei. Între resturile de purine sau de pirimidine există legături de hidrogen care contribuie la menținerea ordonată a secvențelor din elicea dublă (fig. 32.1). Se stabilește

că 10 perechi de nucleotide dau naștere la un pas complet al spiralei (de aprox. 34 Å). Distanțele între două spirale sînt de aprox. 20 Å.

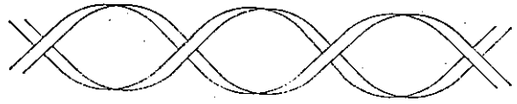
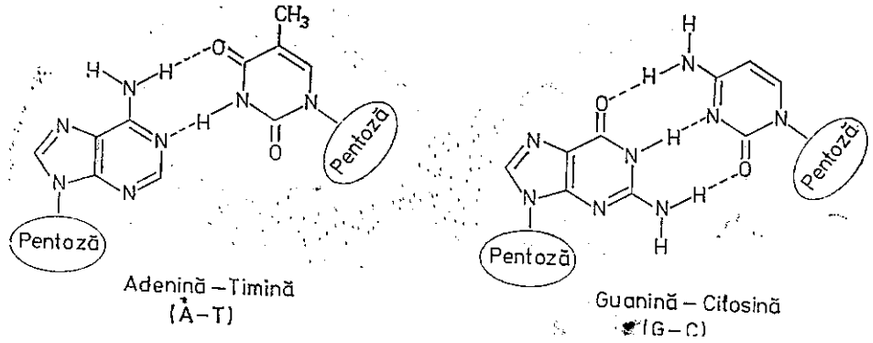


Fig. 32.1. — Elicea dublă a macromoleculelor de ADN.

Legăturile de hidrogen sînt posibile numai între o anumită purină și o pirimidină. Sînt compatibile de a forma legături de hidrogen adenina cu timina sau citosina cu guanina.



Drept consecință, în orice catenă în care apare adenina, opusă ei va fi timina; citosina va fi opusă guaninei. Cele două catene ale spiralei duble vor avea deci următoarele secvențe:

Zahar—A⋯⋯T—Zahar
| |
Fosfat Fosfat
| |
Zahar—G⋯⋯C—Zahar
| |
Fosfat Fosfat
| |
Zahar—C⋯⋯G—Zahar
| |
Fosfat Fosfat

O proprietate caracteristică a elicelor duble ADN este capacitatea lor de a se duplica dînd naștere la două elice duble identice (J. D. Watson) F. H. C. Crick, 1933) (fig. 32.2).

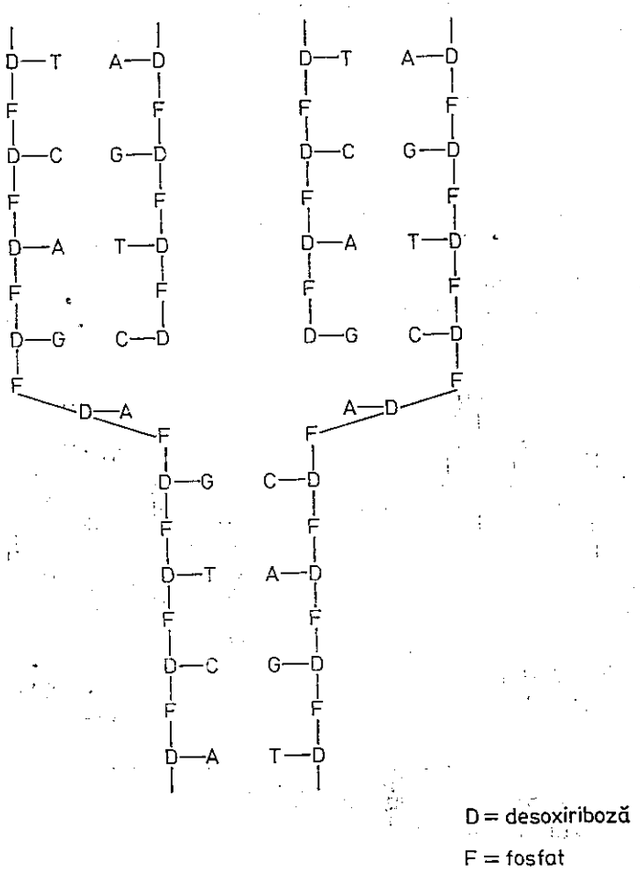


Fig. 32.2. — Modul de duplicare schematizat al catenelor ADN.

Despre rolul acizilor nucleici în sinteza proteinelor şi în transmisia caracterelor ereditare v. § 33.2.6.

Macromoleculele de ARN sînt formate din spirale unice.

32.5. NUCLEOTIDE CU ROL DE COENZIME

În organismul animal şi vegetal există substanţe, produse de celulele vii, numite *enzime*, care catalizează transformările biochimice. Enzimele catalizează numai reacţii termodinamic posibile pe care le realizează în condiţii blînde şi cu rapiditate uimitoare. Ca orice catalizator, enzimele iau parte la reacţie şi după ce şi-au îndeplinit misiunea se regenerează în forma iniţială.

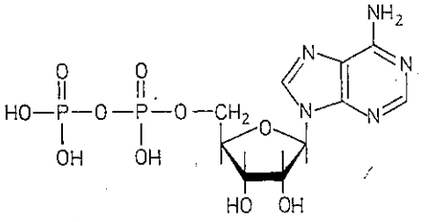
Reacţiile catalizate de enzime se numesc *reacţii enzimatice*. Acestea se petrec, de obicei, într-un complex labil, format reversibil între enzimă şi substanţă (numită substrat). Acesta reacţionează ireversibil cu un reactant dînd produşii de reacţie şi regenerînd enzima.

$$\text{Enzimă} + \text{Substrat} \rightleftarrows \text{Enzimă} - \text{Substrat} \longrightarrow \text{Enzimă} + \text{Produşi}$$

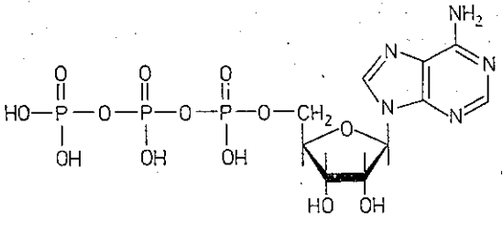
Enzimele se denumesc după operaţia pe care o produc, de ex. hidrolaze, esteraze, transferaze, fosforilaze. Unele enzime pot efectua aceeaşi operaţie pe mai multe substraturi diferite. În majoritatea cazurilor însă enzimele prezintă o specificitate foarte avansată faţă de substrat şi operaţie, de aceea de multe ori enzima se compară cu o cheie specifică pentru o anumită broască (enzima maltaza din bobul de orz încolţit hidrolizează numai legăturile din maltoză şi este ineficace pentru legături similare din alte zaharuri; v. § 34.3).

Există un număr foarte mare de enzime. Din punct de vedere structural ele se împart în enzime proteinice (formate dintr-o proteină) şi enzime formate dintr-o proteină şi o altă substanţă, numită coenzimă. Coenzima poate cataliza reacţiile unui mare număr de substraturi dar proteina cu care este asociată diferă de la un substrat la altul. Proteina asigură specificitatea enzimei iar coenzima îndeplineşte reacţia chimică.

Derivaţi ai acidului adenosin-5-fosforic. Spre deosebire de acidul adenosin-3-fosforic care intră în compoziţia acizilor nucleici, acidul adenosin-5-fosforic (acidul adenilic din muşchi, numit astfel deoarece a fost izolat prima oară din extractul de muşchi; G. Embden, 1927) stă la baza structurii a mai multor coenzime esenţiale pentru toate procesele biochimice din organismele vii.



Acid adenosindifosforic (ADP)



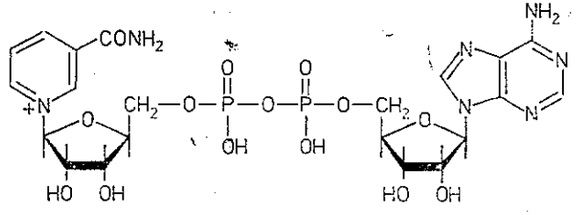
Acid adenosintrifosforic (ATP)

Acizii adenosindifosforic (ADP) şi adenosintrifosforic (ATP) se găsesc în toate celulele vii.

Acidul adenosintrifosforic este o cofosforilază. El transferă substratului un rest de fosfat, trecînd în acid adenosindifosforic. Odată cu transferul restului fosfat se transferă şi energia înmagazinată în legătura bogată în energie a ultimului rest fosfat din acidul adenosintrifosforic. În acest fel în substratul fosforilat se creează o legătură bogată în energie între substrat şi restul fosfat; această legătură devine capabilă să dea reacţii endergonice (consumatoare de energie). Un exemplu a fost discutat în cadrul biosintezei acizilor, altele vor fi expuse în cadrul transformărilor biochimice ale hidraţilor de carbon.

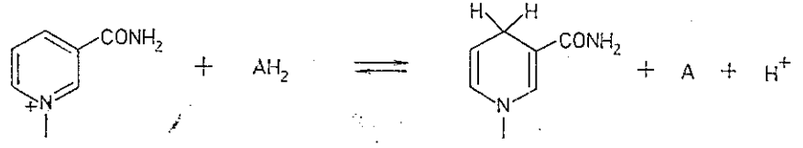
Acidul adenosintrifosforic este furnizor şi de energie mecanică în muşchi. În timpul contracţiei muşchiulare se desface în acid adenosindifosforic şi fosfat anorganic, proces catalizat chiar de una din proteinele muşchiului (miosina). În perioada de repaus a muşchiului, acidul adenosintrifosforic se resintetizează din ADP şi fosfat anorganic, folosind energia furnizată de degradarea biochimică a hidraţilor de carbon (v. § 34.2.5). Acidul ATP se resintetizează în muşchi din ADP şi pe socoteala unui rest de fosfat cedat de acidul creatinfosforic, un aminoacid fosforilat cu legătură bogată în energie (v. § 33.1.7).

Codehidraza I sau nicotinamid-adenin-dinucleotida (simbol NAD^+ şi codehidraza II (care diferă de codehidraza I prin existenţa în moleculă) unui al treilea rest fosfat, legat de hidroxilul din poziţia 2′ a restului de adenosină) sînt coenzime de transfer de hidrogen. NAD^+ conţine un rest de vitamină, amida acidului nicotinic.

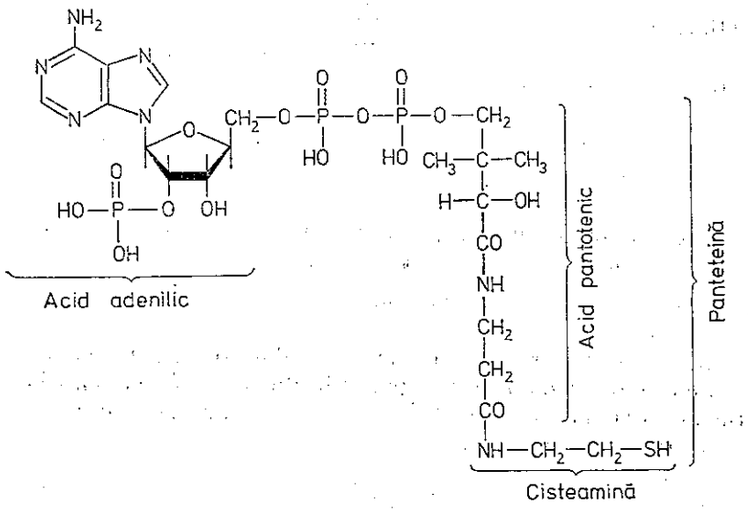


Codehidraza I
(NAD^+)

NAD^+ (sau codehidraza) acceptă hidrogenul cedat de substrat trecînd în hidrocodehidrază (NADH). Ca şi alte coenzime, şi codehidrazele acţionează asociate cu anumite proteine specifice substratului. Transferul de hidrogen de la un substrat AH_2 la NAD^+ are loc sub formă de ion de hidrură care este acceptat de inelul piridinic în poziţia 4; protonul din substratul AH_2 trece în soluţie, formînd ion de hidroniu. În procesul de hidrogenare şi simultan de regenerare a codehidrazei, aceasta cedează ionul de hidrură acceptorului care, la rîndul său, ia rapid un proton din soluţie.



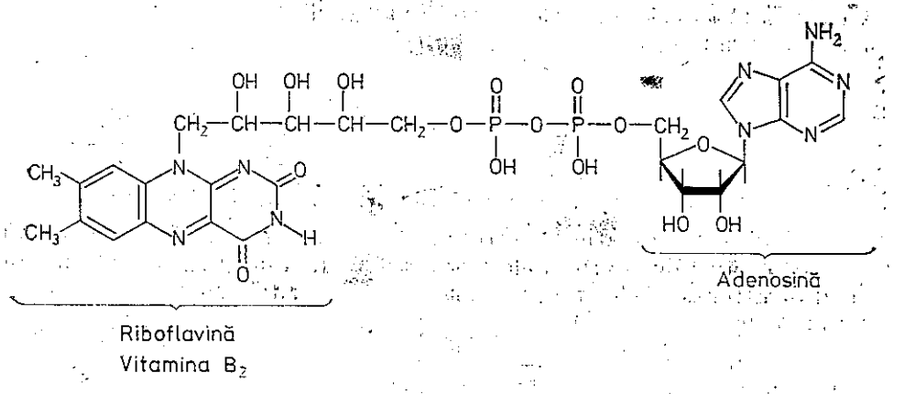
Coenzima A (CoA—SH), coenzima acetilării, conţine legată de restul adenosinic molecula panteteinei, amida acidului pantotenic (o vitamină a creşterii) cu β-mercaptoetilamina.



Coenzima A

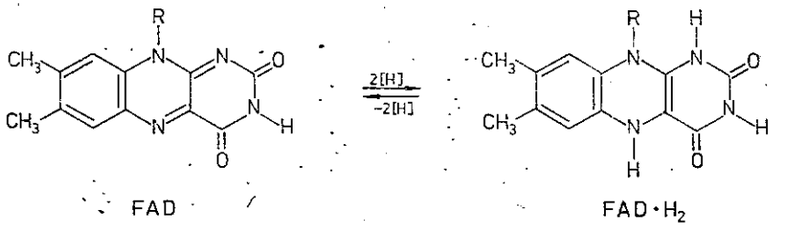
Despre unele reacţii ale coenzimei A, v. § 29.4, 34.2.5 şi 35.5.

Flavin-adenin-dinucleotida (FAD) are restul de acid adenosin-5-difosforic legat de riboflavină (vitamina B_2). FAD este o coenzimă transmiţă-



Flavin – adenin – dinucleotidă
(FAD)

toare de hidrogen, acceptînd hidrogenul la restul izoaloxazinic din riboflavină (trecînd în $FADH_2$).

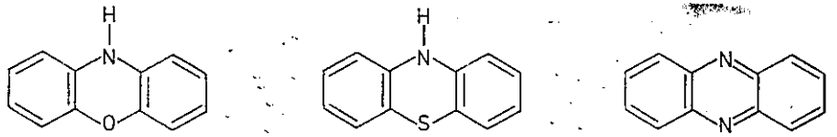


FAD FAD·H_2

32.6. AZINE CONDENSATE CU INELE BENZENICE. COLORANŢI

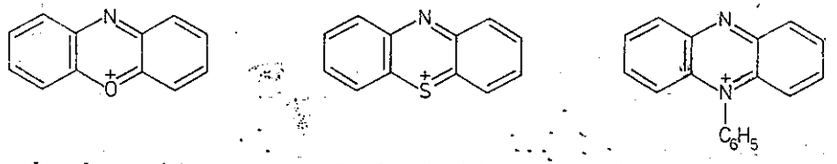
32.6.1. FENOXAZINA. FENOTIAZINA. FENAZINA

Cele trei sisteme fundamentale dibenzo-1,4-azinice, fenoxazina, fenotiazina şi fenazina sînt combinaţiile de bază ale coloranţilor azinici şi a mai multor produşi naturali.



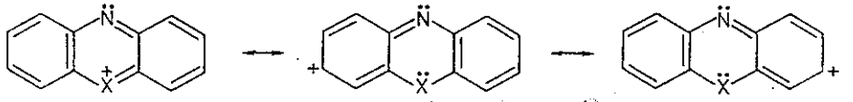
Fenoxazină Fenotiazină Fenazină

Fenoxazina şi fenotiazina formează, prin oxidare în mediu acid, săruri de fenoxaziniu şi, respectiv, de fenotiaziniu, cu conjugare aromatică. Fenazina formează direct săruri de fenaziniu. Toate aceste săruri sînt colorate portocaliu sau roşu (ca şi sărurile de piriliu).



Ion fenoxaziniu Ion fenotiaziniu Ion fenaziniu

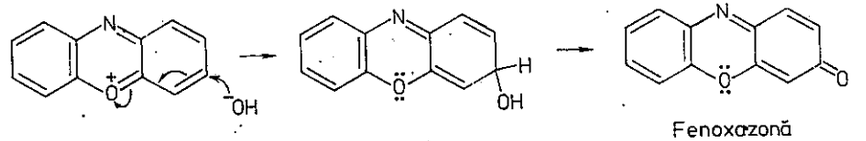
În sărurile de aziniu electronii sînt astfel repartizaţi prin conjugare încît densitatea de electroni minimă apare în poziţiile *para* faţă de atomul de azot (poziţiile 3 şi 7).



X = O, S, N—C_6H_5

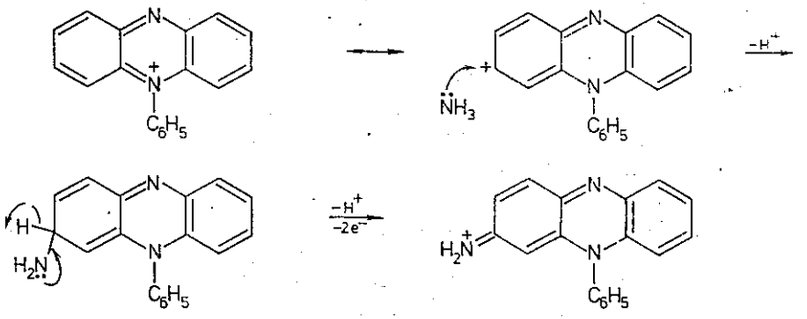
Drept consecinţă a acestei structuri electronice, la tratarea sărurilor de fenoxaziniu, fenotiaziniu sau de fenaziniu cu baze, are loc atacul nucleofil în aceste poziţii cu formarea de pseudobaze, care se oxidează la sistemele chinonice respective.

Din clorura de fenoxaziniu se obţine fenoxazonă, galbenă.



Fenoxazonă

Din clorură de N-fenilfenaziniu şi amoniac se obţine (după oxidarea intermediarului, la aer) aposafranină, o substanţă colorată.

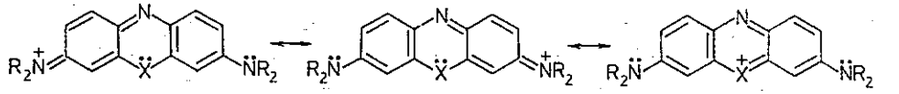


Aposafranină

32.6.2. COLORANŢI AZINICI

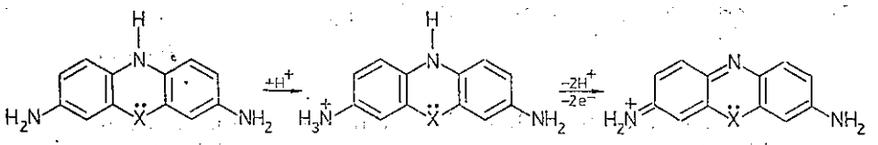
Compuşii 3,7-disubstituiţi ai cationilor de oxaziniu, tiaziniu şi fenaziniu, cu grupe bazice NH_2, NHR, NR_2, numite grupe auxocrome, formează clasa coloranţilor azinici.

a. *Structură.* Coloranţii azinici conţin un sistem electronic conjugat extins în care sînt implicate grupele auxocrome. Inelele benzenice capătă astfel structuri electronice *para*-chinoide în care sistemul conjugat este responsabil de închiderea culorii (v. § 32.8).



X = O, S, N—C_6H_5

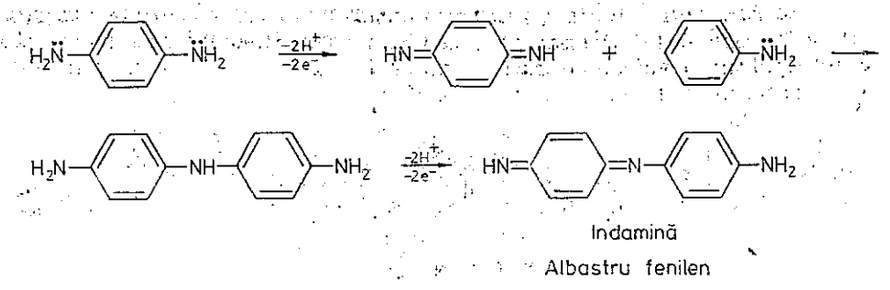
Prin reducerea unui colorant azinic (inversul reacției de formare) se obține un dihidroderivat incolor, sub formă de sare. Deși grupele NR sînt conjugate cu inelul benzenic (ca în anilină) prezența atomului de hidrogen la azotul central întrerupe conjugarea extinsă și culoarea dispare. Astfel de compuși de reducere, incolori, ai unui colorant, se numesc leucoderivați (leuco = alb). Baza corespunzătoare sării leucoderivatului este și ea incoloră (leucobază).



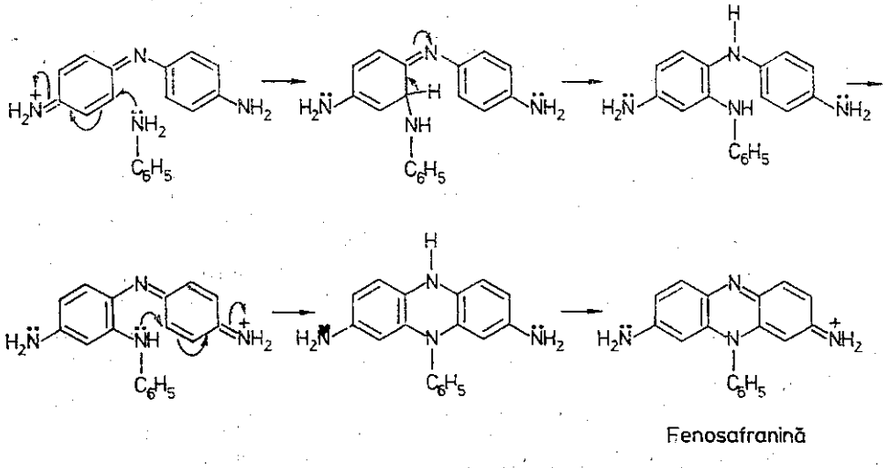
Din clasa coloranților azinici fac parte primii coloranți sintetici cunoscuți. Astfel, mauveina, un derivat al fenosafraninei, este primul colorant sintetic, obținut de W. Perkin (1856) prin oxidarea anilinei. Albastrul metilen (colorant tiazinic) este primul colorant sintetic obținut industrial (H. Caro, 1877).

b. *Metode de sinteză. Reprezentanți mai importanți.* În sintezele coloranților azinici se disting două etape : formarea unui colorant din clasa indaminelor (derivați ai N-fenil-*para*-chinondiiminei) și ciclizarea acestuia prin adiția intramoleculară a unei grupări OH (coloranți oxazinici), SH (coloranți tiazinici) sau NH (coloranți fenazinici sau fenosafraninici).

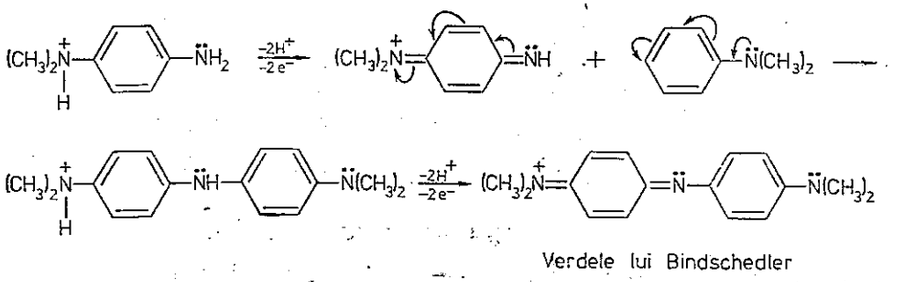
Indaminele se formează prin oxidarea unui amestec de *para*-fenilendiamină cu o amină aromatică. Prin oxidarea *para*-fenilendiaminei în prezență de anilină, la rece, cu $FeCl_3$ sau bicromat de potasiu în mediu acid, se obține cea mai simplă indamină, albastrul fenilen. Reacția constă în adiția 1,6 a anilinei la chinondiimina formată prin oxidarea *para*-fenilendiaminei.



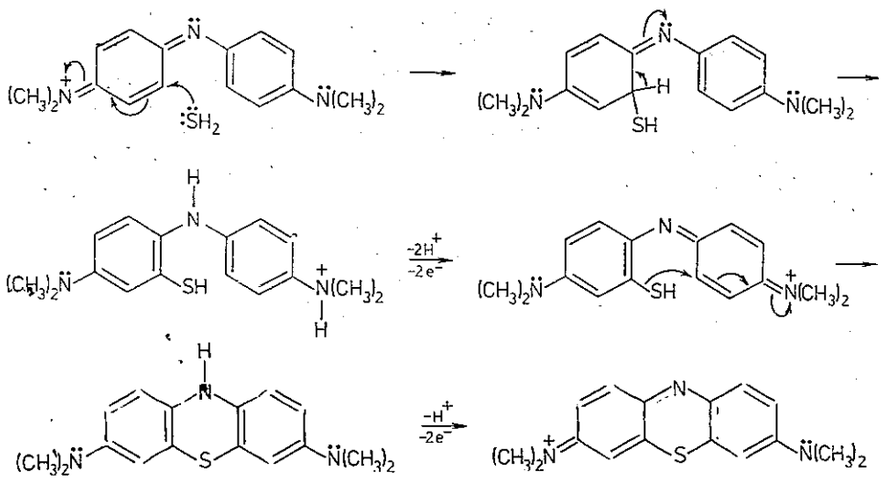
Cu exces de anilină și în condiții ceva mai energice, albastrul fenilen adiționează o moleculă de anilină (adiție 1,4) dînd un derivat al *para*-fenilendiaminei substituite care, în mediu oxidant, trece în produsul chinoniminic; acesta se ciclizează (adiție 1,4) și se oxidează. Se formează cel mai simplu colorant fenazinic (safraninic), derivat al cationului de fenilfenaziniu, fenosafranina.



Un colorant tiazinic clasic, albastrul metilen, se obține pornind de la *para*-nitrozodimetilanilină sau produsul de reducere al acestui compus, N-dimetil-*para*-fenilendiamina (amina lui Wurster), prin condensare, în mediu oxidant și acid, cu dimetilanilină și hidrogen sulfurat. În prima etapă se formează un derivat tetrametilat (la azot) al albastrului fenilen numit verdele dimetilfenilen sau verdele lui Bindschedler.



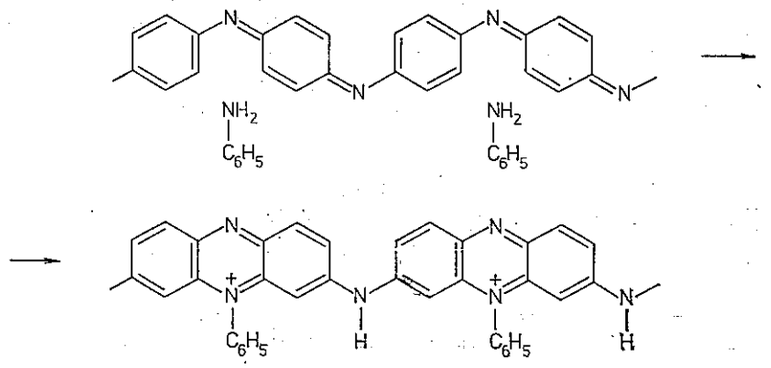
Verdele lui Bindschedler reacționează cu hidrogenul sulfurat (adiție 1,4) și produsul oxidat se ciclizează (adiție 1,4) și se oxidează la colorantul tiazinic.



Albastru metilen

Albastrul metilen vopseşte lîna şi bumbacul tratat în prealabil cu tanin; serveşte în bacteriologie pentru colorarea anumitor ţesuturi vii (germeni patogeni, gonococi, bacilul holerei, bacilul tuberculozei; R. Koch, 1882).

Negrul de anilină, un colorant care se formează direct pe fibra de bumbac (colorant de developare) se obţine prin oxidarea cu bicromat a anilinei, în mediu acid, în prezenţă de sulfat de cupru. Colorantul se formează prin condensarea a mai multe resturi de indamine şi ciclizarea unora din ele la sisteme fenazinice.



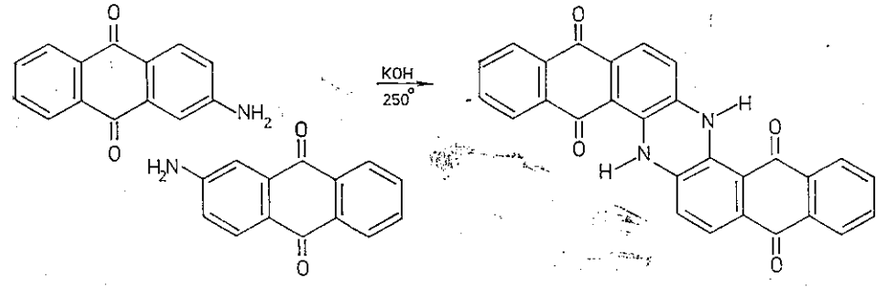
Negru de anilină

32.6.3. COLORANŢI INDANTRENICI ŞI ALŢI COLORANŢI ANTRACHINONICI

De la antrachinonă derivă mai multe tipuri de coloranţi, care diferă prin structură şi tehnica de aplicare pe fibră.

Coloranţii cunoscuţi sub numele de *coloranţi indantrenici* conţin un inel dihidrofenazinic.

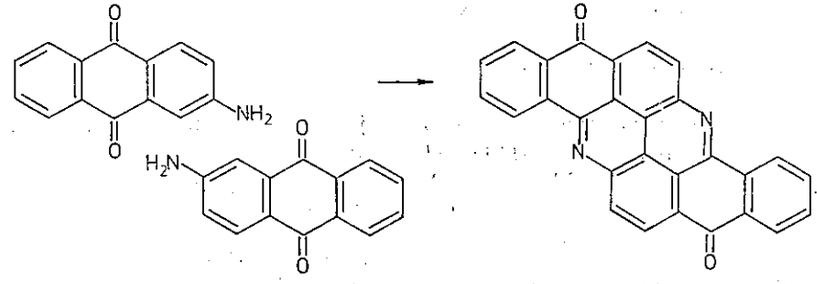
Un reprezentant clasic este albastrul de indantren, obţinut prin topirea 2-amino-antrachinonei cu hidroxid de potasiu, la 250°.



Albastru indantren

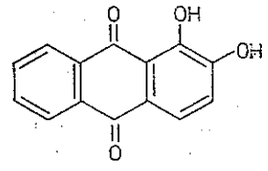
Albastrul indantren şi coloranţii indantrenici sînt coloranţi de cadă (ca şi indigoul). Soluţiile produşilor de reducere alcalină ale coloranţilor antrachinonici de cadă sînt de culoare mai închisă decît ale coloranţilor (insolubili în apă) din care provin.

Flavantrenul (galben indantren G) se obţine prin încălzirea 2-amino-antrachinonei la 300—350°.

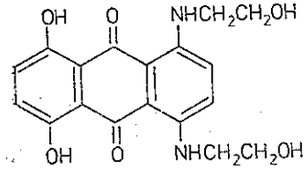


Flavantren

În afară de coloranţii antrachinonici de cadă de tip indantrenic şi flavantrenic, de la antrachinonă derivă *coloranţi hidroxiantrachinonici*, reprezentantul clasic fiind alizarina (colorant de mordant), şi derivaţi înrudiţi avînd grupe hidroxiaminoetanolice (care colorează fibrele artificiale). În aceşti coloranţi din urmă restul hidroxiantrachinonic determină culoarea iar restul aminoetanolic asigură solubilitatea în apă şi fixarea pe fibra sintetică.

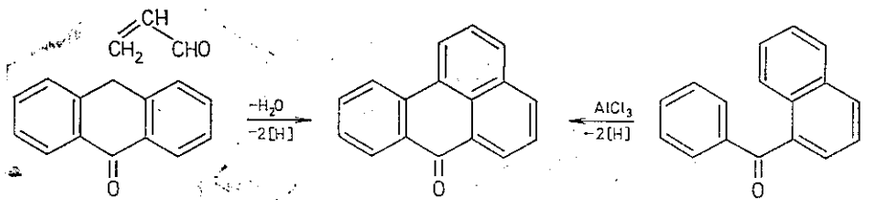


Alizarină



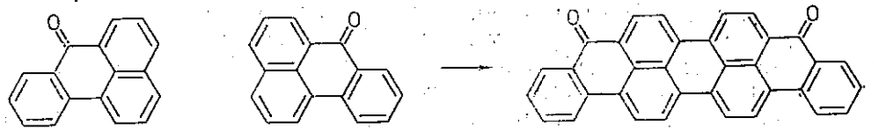
Verde—albastru Celiton B

Coloranţii de tip antronic sînt derivaţi ai benzantronei, formată prin condensarea antronei cu acroleină (glicerină şi acid sulfuric).



Benzantronă

Dibenzantrona (violantrona) este un colorant albastru, format prin topirea benzantronei cu hidroxid de potasiu şi acetat de sodiu.

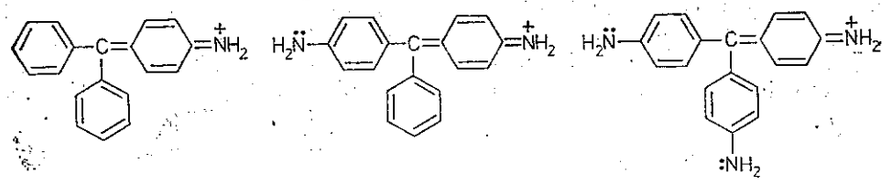


Benzantronă Dibenzantronă

32.7. COLORANŢI CHINOMETANICI

Coloranţii cunoscuţi sub numele de coloranţi trifenilmetanici bazici sînt înrudiţi din punct de vedere al sistemului cromofor conjugat cu indaminele şi coloranţii azinici. Ei sînt derivaţi ai difenil-metilenchinoniminei avînd în poziţiile *para* faţă de atomul de carbon central, grupe auxocrome bazice, NH_2, NHR sau NR_2.

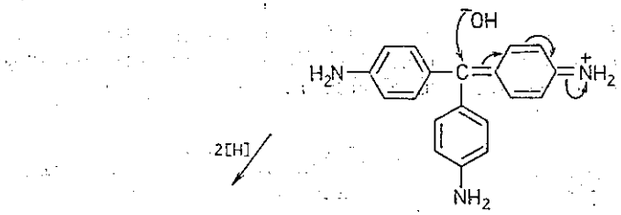
Chinoniminele (baze libere) sînt incolore (fucsonimina); ele formează săruri colorate puţin intens (clorhidratul de fucsonimoniu, roşu portocaliu, puţin intens). Monoaminoderivatul (violetul lui Doebner) este intens colorat iar diaminoderivatul (pararozanilina) are culoare intensă roşie-violetă dar puţin mai deschisă decît a violetului lui Doebner.



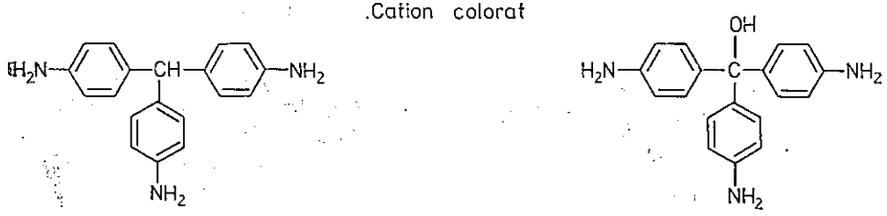
Fucsonimoniu Violetul lui Doebner Pararozanilină

Coloranţii trifenilmetanici sînt deci intens colorați şi au proprietăţi colorante sub forma de săruri (cationi). Prin reducerea sărurilor rezultă leucoderivaţii, incolori. Sărurile colorante dau la tratare cu hidroxizi alcalini baze incolore numite carbinolice. În bazele carbinolice grupa hidroxil este legată de atomul de carbon central. Bazele carbinolice se

comportă ca nişte pseudobaze. La tratare cu acizii minerali ele trec în sărurile colorante care conţin cationul colorat.



Cation colorat

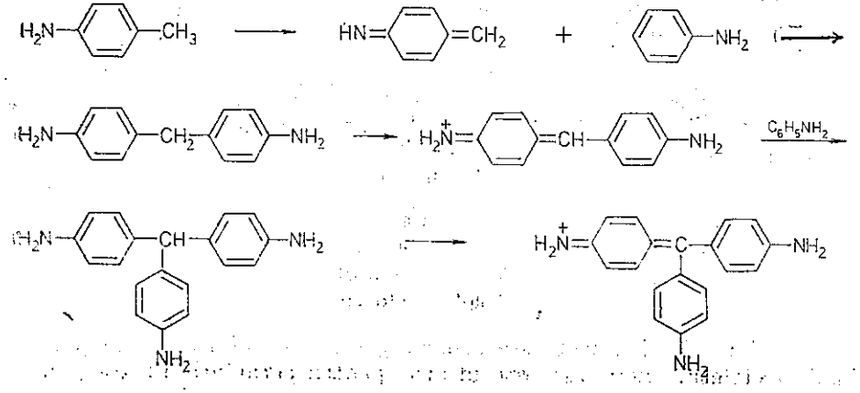


Leucoderivat (incolor) Bază carbinolică (incoloră)

Culoarea cationilor colorați (şi coloranţi) ai coloranţilor trifenilmetanici se datorează existenţei sistemului conjugat extins determinat de participarea la conjugare a grupelor auxocrome (una ca bază liberă, donoare de electroni, şi cealaltă sub formă de cation, acceptor de electroni), care intensifică pe de o parte conjugarea (delocalizarea electronilor) şi pe de altă parte stabilizează sistemul.

Termenii cei mai reprezentativi ai coloranţilor trifenilmetanici bazici sînt pararozanilina sau fucsina (obţinută de A. W. Hofmann, 1858), verdele malachit şi violetul cristalizat.

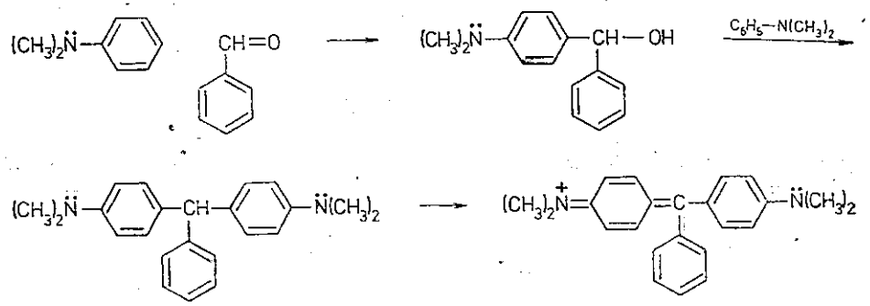
Pararozanilina se obţine prin oxidarea unui amestec de *para*-toluidină cu anilină, în prezenţă de acid clorhidric.



Pararozanilină

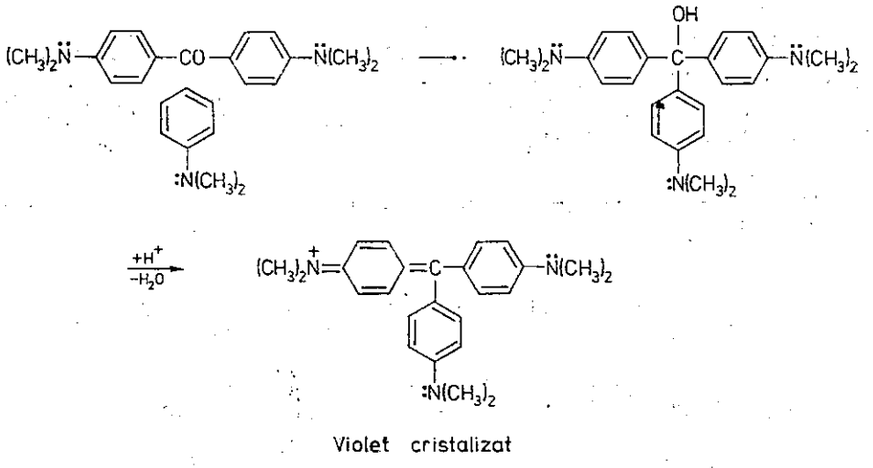
Pararozanilina (clorură) formează cristale roşii cu luciu verzui. Vopseşte în roşu intens lîna şi mătasea direct şi bumbacul pe mordant de tanin.

Verdele malachit colorează bumbacul în verde, dar culoarea este puţin rezistentă. Se obţine din benzaldehidă şi dimetilanilină prin oxidare cu bioxid de plumb în soluţie de acid clorhidric.



Verde malachit

Violetul cristalizat (cristal violet) se obţine din cetona lui Michler (v. § 22.6.2.E) prin condensare cu dimetilanilină, în prezenţă de oxiclorură de fosfor. Baza carbinolică trece în colorant prin tratare cu acid clorhidric.



Violet cristalizat

Violetul cristalizat este utilizat pentru cerneluri. El are şi acţiune bacteriostatică.

Despre coloranţi trifenilmetanici acizi, v. fenolftaleina, § 30.5.

32.8. SUBSTANŢE COLORATE. COLORANŢI

Substanţele apar albe ochiului omenesc dacă reflectă toate radiaţiile spectrului vizibil. Substanţele care absorb toate radiaţiile spectrului apar negre. Substanţele colorate absorb numai anumite porţiuni ale spectrului; ele au culoarea spectrului rezidual (culoarea complimentară) (vezi tabela 32.2). Senzaţia de alb este datorată fie reflexiei totalităţii radiaţiilor spectrului fie amestecului a două culori spectrale numite culori complimentare. Cînd un compus absoarbe o radiaţie a spectrului el are culoarea radiaţiei complimentare.

Tabela 32.2

Culorile şi spectrul vizibil

Lungimea de undă λ, nm	Culoarea absorbită	Culoare complimentară
400—435	violet	galben-verde
435—480	albastru	galben
480—490	albastru-verde	portocaliu
490—500	verde-albastru	roşu
500—560	verde	purpuriu
560—580	galben-verde	violet
580—595	galben	albastru
595—605	portocaliu	albastru-verde
605—760	roşu	verde-albastru

Substanţele colorate au spectre de absorbţie caracteristice în vizibil. Maximele benzilor de absorbţie, exprimate prin lungimea de undă, λ, şi extincţie, ε, sînt constante fizice ale substanţelor colorate (v. şi § 3.3.B).

Spectrele de absorbţie ale substanţelor au la bază tranziţii electronice din orbitali π şi n; tranziţiile $\sigma \rightarrow \sigma^*$ nu se petrec în spectrele din vizibil şi ultravioletul apropiat, din acest motiv hidrocarburile saturate sînt transparente la lungimi de undă mai mari de 180 nm.

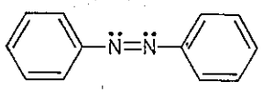
În spectrul vizibil (λ 800—400 nm) energia cuantelor este de 36—72 kcal. Ele pot provoca tranziţii electronice ($\pi \rightarrow \pi^*$ şi $n \rightarrow \pi^*$) numai în substanţe care conţin un sistem electronic uşor excitabil, determinat de prezenţa unor grupări nesaturate numite grupe cromofore (de la chroma phoros = purtătoare de culoare; Witt, 1876).

Cromoforii substanţelor colorate sînt: grupa azo (N=N), azoxi (NO=N), nitrozo (N=O), nitro (NO_2), mai multe grupe C=C conjugate sau grupe C=O conjugate între ele sau cu grupa C=C. Moleculele care conţin grupe cromofore sau, mai bine zis, un sistem cromofor, au benzi de absorbţie în vizibil fără a fi, în mod obligator, coloranţi. Astfel, nume-

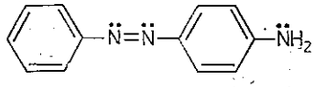
roşi coloranţi naturali (hemul, clorofila, antocianidinele, carotinoidele etc.) sînt substanţe care conferă culoare produsului natural fără a fi coloranţi, în sensul practic al coloranţilor discutaţi în acest capitol.

Coloranţii naturali şi sintetici sînt substanţe colorate care au proprietatea de a vopsi (colora) fibrele animale sau vegetale sau alte materiale naturale sau sintetice. Pentru ca o substanţă colorată să devină colorant este necesar ca sistemul cromofor să conţină la cele două capete ale sale grupe polare sau uşor polarizabile, donoare (efect $+E$) sau acceptoare (efect $-E$) de electroni, numite grupe auxocrome. Grupele auxocrome pot avea caracter bazic, de ex. grupele NH_2, NHR, NR_2, sau caracter acid, de ex. grupa OH. Grupele auxocrome contribuie la delocalizarea electronilor din sistemul conjugat provocînd un efect batocrom şi hipercrom asupra benzii de absorbţie a substanţei (v. § 3.3.B). Prin caracterul lor polar, grupele auxocrome contribuie la fixarea colorantului pe fibre sau alte materiale.

Astfel, azobenzenul, colorat portocaliu, dă naştere la un colorant, *para*-aminoazobenzenul cunoscut sub numele de galben de anilină (primul colorant azoic cunoscut), prin introducerea grupei auxocrome NH_2 în poziţia *para* a unui inel benzenic.



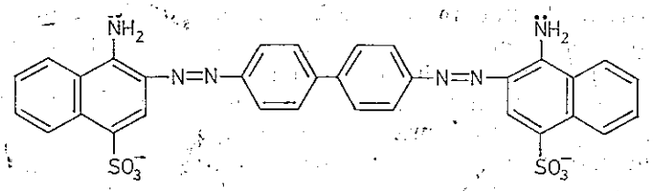
Azobenzen



Galben de anilină

Galbenul de anilină colorează lîna şi mătasea, fără a fi însă un colorant rezistent la spălare şi lumină (condiţii necesare unui colorant de calitate bună).

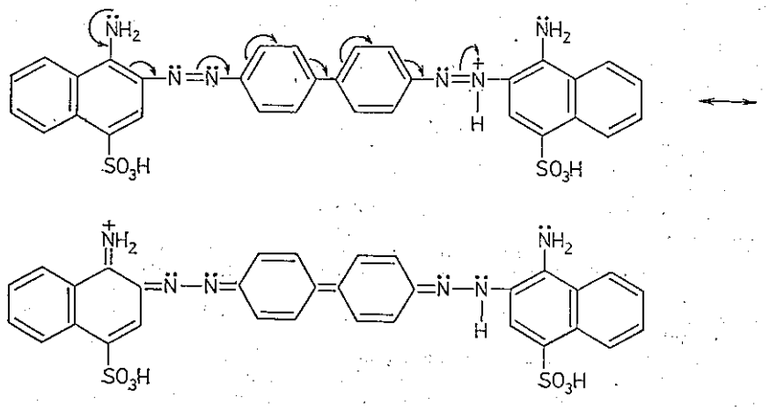
Un alt colorant azoic clasic, roşul Congo (obţinut din benzidină, prin diazotare şi cuplare cu acid naftionic) are cromoforul azoic extins prin grupele auxocrome NH_2.



Roşu Congo

Roşu Congo vopseşte direct fibrele vegetale, bumbac, in, cînepă etc. (colorant direct sau substantiv). El este utilizat şi ca indicator cu culoare

roşie în mediu bazic (grupe aminice libere) şi cu culoare albastră în mediu acid (cation $=\overset{+}{N}H-$ conjugat extins cu o grupă NH_2).



În antrachinonă cromoforul chinonic este galben. În alizarină grupele auxocrome hidroxil închid şi intensifică culoarea.

Despre colorarea fibrelor. Fibrele textile, utilizate în practică, sînt fibre animale (lînă, mătase, blănuri) sau fibre vegetale celulozice (bumbac, in, cînepă, mătase viscoasă), fibre sintetice (poliamidice, poliesterice, polivinilice).

Modul de fixare al colorantului pe fibră depinde de natura fibrei. Fibrele animale, formate din proteine, conţin grupe acide şi bazice din resturile de aminoacizi care le compun. Fixarea colorantului pe fibre se face prin formarea de săruri între aceste grupări şi colorant. Fibrele vegetale, formate din celuloză, sau fibrele sintetice celulozice, care conţin grupe hidroxil, fixează coloranţii prin formare de legături de hidrogen între fibră şi colorant. Deoarece fibrele animale sînt sensibile la baze, pentru colorarea lor se utilizează coloranţi acizi sau bazici în mediu acid. Fibrele vegetale, celulozice, sensibile la acizi, se colorează cu coloranţi bazici. Se utilizează coloranţi de cadă, în mediu alcalin. Fibrele sintetice se vopsesc cu coloranţi de „dispersie" care se dizolvă în fibra supusă vopsirii.

Întrebări

● 32.1. Scrieţi formulele următorilor azoli:
a. oxazol, b. izoxazol, c. tiazol, d. pirazol, e. imidazol, f. tetrazol, g. benzoxazol, h. benzimidazol.

● 32.2. Arătaţi structura electronică şi orbitalii moleculari ai imidazolului. Explicaţi caracterul aromatic al acestui compus.

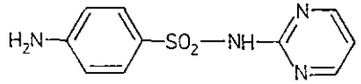
● 32.3. Imidazolul are un caracter bazic mai pronunţat (pK_a 7) decît ceilalţi azoli (pK_a 1,3—2,5) şi decît piridina (pK_a 5,3). Explicaţi de ce.

● 32.4. Hidrogenul imidazolic are aciditate mărită faţă de cel din alţi azoli şi alţi compuşi heterociclici cu azot cu inel de cinci atomi. Daţi o explicaţie. Scrieţi structurile cationului şi al anionului imidazolic.

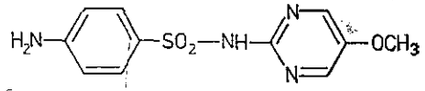
● 32.5. Ce ştiţi despre 3-metil şi 5-metil-pirazol?

● 32.6. La metilarea 4-metilimidazolului cu iodură de metil se obţine un amestec de doi compuşi. Scrieţi formulele acestor compuşi şi explicaţi formarea lor.

● 32.7. Propuneţi metode de sinteză pentru următorii compuşi :
a. 3,5-dimetilizoxazol din acetilacetonă, b. 2-aminotiazol din cloracetaldehidă şi tiouree, c. metilimidazol (care?) din metilglioxal, formaldehidă şi amoniac, d. pirazol din acetilenă şi diazometan, e. 3,5-dimetilpirazol din acetilacetonă şi hidrazină.
● 32.8. Preparaţi 1-fenil-3-metil-5-pirazolonă. Demonstraţi prin reacţii chimice existenţa formelor tautomere.
● 32.9. Ce se obţine la tratarea imidazolului cu următorii reactivi : a. HCl, b. CH_3I, c. $COCl_2$, d. $COCl_2$ şi apoi RCOOH.
● 32.10. Scrieţi şi daţi denumirile celor trei diazine fundamentale.
Arătaţi care din poziţiile pirimidinei au afinitate pentru reactanţi electrofili şi care pentru nucleofili.
● 32.11. Arătaţi în ce condiţii pot deveni aromatice oxazinele şi tiazinele. Scrieţi structura compuşilor cu caracter aromatic.
● 32.12. Hidroxiazinele prezintă tautomerie lactam-lactimică. Arătaţi formele tautomere ale uracilului, citosinei, timinei şi a acidului barbituric.
● 32.13. Propuneţi metode pentru sinteza compuşilor de la întrebarea 32.12.
● 32.14. Piridazindiolul este un ierbicid. Arătaţi cum se poate sintetiza. Ce structuri tautomere prezintă? Arătaţi reacţiile prin care poate fi transformat în piridazină.
● 32.15. Acidul 5,5-dietilbarbituric este un medicament (veronal) care se sintetizează pornind de la ester malonic. Arătaţi etapele sintezei.
● 32.16. Scrieţi formulele tautomere ale următoarelor purine :
a. adenina, b. guanina, c. xantina, d. acidul uric, e. purina.
● 32.17. Arătaţi etapele unor sinteze clasice ale următoarelor baze purinice : a. acid uric, b. adenină, c. xantină (utilizaţi metoda Traube).
● 32.18. Cum se poate obţine acid uric din acid barbituric?
● 32.19. Preparaţi purina din acid uric.
● 32.20. Ce se înţelege prin nucleotide şi prin nucleoside?
● 32.21. Arătaţi ce semnificaţie au simbolurile ARN şi ADN. Prin ce se deosebesc? Care este monozaharida din ARN şi care este cea din ADN? Care sînt bazele purinice şi pirimidinice din ARN? dar din ADN?
Scrieţi formula unei ribonucleotide şi a unei desoxiribonucleotide.
Scrieţi formula acidului adenilic şi a acidului guanilic.
● 32.22. Acizii nucleici sînt formaţi din catene unite cîte două prin legături de hidrogen între bazele heterociclice componente (elice dublă).
a. Arătaţi bazele purinice şi pirimidinice care sînt compatibile de a forma între ele legături de hidrogen.
b. Scrieţi o porţiune din catena unui acid nucleic arătînd partenerii elicei duble.
● 32.23. Coenzima hidrogenării şi a dehidrogenării din organism este o nicotinamidadenindinucleotidă (NAD^+) numită şi codehidraza I. Scrieţi formula acestui compus. Arătaţi rolul restului de acid nicotinic. Unde fixează hidrogenul şi sub ce formă?
● 32.24. Scrieţi formulele şi daţi denumirile celor trei sisteme azinice fundamentale condensate cu două inele benzenice.
a. Arătaţi ce reacţii au loc la tratare cu HCl.
b. Arătaţi reacţia sărurilor cu baze.
● 32.25. Propuneţi o sinteză pentru colorantul azinic albastrul metilen. Arătaţi sistemul cromofor.
● 32.26. Cum se obţine verdele lui Bindschedler pornind de la dimetilanilină?
● 32.27. Arătaţi structura de bază a unui colorant indantrenic. Cum se pot obţine din antrachinonă? Ce înseamnă un colorant de cadă? Ce alt colorant de cadă cunoaşteţi în afară de indantren?
● 32.28. Coloranţii trifenilmetanici au proprietăţi colorante numai sub formă de săruri. Explicaţi închiderea şi intensificarea culorii pararozanilinei la trecerea de la baza iminică la sare. Arătaţi sistemul cromofor.
● 32.29. Propuneţi metode pentru sinteza pararozanilinei, verdelui malachit şi a violetului cristalizat. Arătaţi ce se observă la tratare cu hidroxid de sodiu concentrat.
● 32.30. Cum se obţine sulfadiazina? dar sulfametinul?



Sulfadiazină



Sulfametin

33. AMINOACIZI NATURALI. PEPTIDE. PROTEINE

33.1. AMINOACIZI NATURALI

Aminoacizii naturali sînt α-aminoacizi sintetizaţi de organismul animal şi vegetal şi care intră în compoziţia proteinelor, produşi naturali de mare importanţă.

33.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Un număr de aproximativ 20 de α-aminoacizi se obţin prin hidroliza tuturor proteinelor. Ei poartă numiri comune şi se simbolizează prin prescurtările redate în tabela 33.1 în care sînt clasificaţi după structura lor chimică.

Tabela 33.1

Aminoacizi naturali

1. Aminoacizi monocarboxilici

Glicocol (glicină)	$H_3\overset{+}{N}-CH_2-COO^-$ Acid aminoacetic	Gli
Alanină	$CH_3-CH(\overset{+}{N}H_3)-COO^-$ Acid α-aminopropionic	Ala
Valină *	$(CH_3)_2CH-CH(\overset{+}{N}H_3)-COO^-$ Acid α-aminoizovalerianic	Val
Leucină *	$(CH_3)_2CH-CH_2-CH(\overset{+}{N}H_3)-COO^-$ Acid α-aminoizocapronic	Leu
Izoleucină *	$CH_3-CH_2-CH(H_3C)-CH(\overset{+}{N}H_3)-COO^-$ Acid β-metil-α-aminovalerianic	Ile
Fenilalanină *	$C_6H_5-CH_2-CH(\overset{+}{N}H_3)-COO^-$	Fen

Tabela 33.1 (continuare)

2. Aminoacizi dicarboxilici

Acid asparagic sau acid aspartic	$HOOC-CH_2-CH(^+NH_3)-COO^-$ Acid aminosuccinic	Asp
Asparagină	$H_2NOC-CH_2-CH(^+NH_3)-COO^-$ Amida acidului aminosuccinic	Asn
Acid glutamic	$HOOC-CH_2-CH_2-CH(^+NH_3)-COO^-$ Acid α-aminoglutaric	Glu
Glutamină	$H_2NOC-CH_2-CH_2-CH(^+NH_3)-COO^-$ Amida acidului glutamic	Gln

3. Hidroxiaminoacizi

Serină	$HO-CH_2-CH(^+NH_3)-COO^-$ Acid β-hidroxi-α-aminopropionic	Ser
Treonină *	$CH_3-CH(HO)-CH(^+NH_3)-COO^-$ Acid β-hidroxi-α-aminobutiric	Tre
Tirosină *	$p\text{-}HOC_6H_4-CH_2-CH(^+NH_3)-COO^-$ *p*-Hidroxifenilalanină	Tir

4. Tioaminoacizi

Cisteină *	$HS-CH_2-CH(^+NH_3)-COO^-$ Acid α-amino-β-tiopropionic	Cis
Cistină	$S-CH_2-CH(^+NH_3)-COO^-$ $S-CH_2-CH(^+NH_3)-COO^-$	Cis—S—S—Cis
Metionină *	$CH_3-S-CH_2-CH_2-CH(^+NH_3)-COO^-$ Acid α-amino-γ-S-metil-tiobutiric	Met

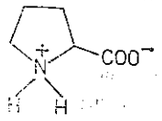
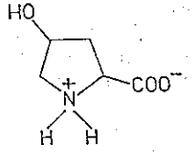
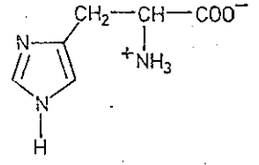
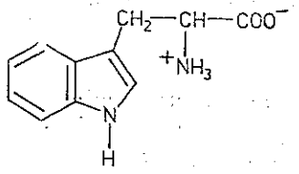
5. Diaminoacizi

Ornitină	$H_3\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COO^-$ Acid α,δ-diaminovalerianic	Or

Tabela 33.1 (continuare)

Lisină *	$CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COO^-$ $^+NH_3$ Acid α,ε-diaminocapronic	Lis
Arginină	$H_2N-C(=NH_2^+)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COO^-$ Acid δ-guanidino-α-aminovalerianic	Arg

6. Aminoacizi heterociclici

Prolină	 Acid pirolidin-α-carboxilic	Pro
Hidroxiprolină	 Acid 4-hidroxipirolidin-2-carboxilic	Hip
Histidină *	 Imidazolilalanină	His
Triptofan *	 Indolilalanină	Trip

Aminoacizii care nu sînt sintetizați de organismul animal și trebuie introduși prin hrană (din proteine vegetale sau alte proteine animale) se numesc aminoacizi esențiali. Ei au fost notați în tabelă cu un asterisc. Aminoacizii care sînt sintetizați de organism se numesc neesențiali.

33.1.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Aminoacizii au în moleculă o funcțiune acidă, grupa carboxil, și o funcțiune bazică, grupa NH_2. Cele două grupe se neutralizează reciproc, intramolecular. Aminoacizii au structură dipolară, de amfion.

$$H_2N-R-COOH \longrightarrow H_3\overset{+}{N}-R-COO^-$$

Datorită structurii dipolare, aminoacizii au caracter amfoter. În mediu acid se comportă ca baze; ei captează protoni și trec în cationi. În mediu bazic se comportă ca acizi, neutralizînd ionii hidroxil. În ambele cazuri *pH*-ul soluției nu se schimbă. Soluțiile apoase ale aminoacizilor servesc ca soluții tampon (pentru a păstra constant *pH*-ul soluției).

$H_3\overset{+}{N}-R-COOH$	$H_3\overset{+}{N}-R-COO^-$	$H_2N-R-COO^-$
Cation	Amfion	Anion
(mediu acid)	(mediu neutru)	(mediu bazic)

Stereochimie. α-Aminoacizii naturali conțin un atom de carbon asimetric. Toți aminoacizii naturali sînt optic activi. Atomul de carbon chiral are configurația *S* (prioritate $NH_2 > COOH > R$). În clasa aminoacizilor se utilizează prin tradiție nomenclatura bazată pe înrudirea configurativă cu L-glicerinaldehida (cu configurație *S*); aminoacizii naturali aparțin deci seriei L. D-Aminoacizii nu sînt aminoacizi naturali.

COOH | H_2N-C-H | R	CH=O | $HO-C-H$ | CH_2OH	COOH | $H-C-NH_2$ | R
Aminoacid natural (Configurație *S*)	L-Gliceralaldehidă (Configurație *S*)	Aminoacid nenatural (Configurație *R*)

33.1.3. METODE DE SINTEZĂ

Aminoacizii naturali au fost obținuți inițial prin hidroliza proteinelor. Ei se obțin și sintetic prin una din metodele generale care vor fi menționate mai departe. Există însă și numeroase metode specifice pentru sinteza unui anumit aminoacid natural. Astfel de metode vor fi menționate doar în treacăt.

A. Din acizi halogenați prin aminare

$$R-\underset{X}{\underset{|}{CH}}-COOH \xrightarrow{NH_3} R-\underset{{}^+NH_3}{\underset{|}{CH}}-COO^-$$

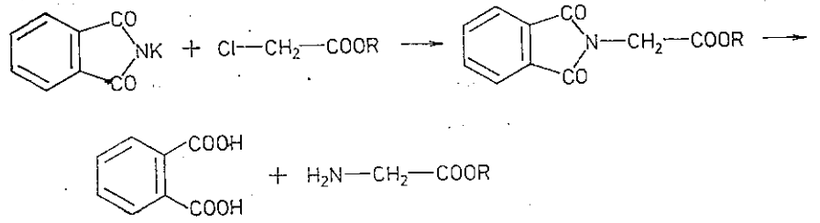
O metodă generală pentru sinteze de aminoacizi constă în tratarea acizilor halogenați cu amoniac. Reacția se aplică cu succes la acizii α-halogenați, ușor accesibili prin reacție Hell-Volhard-Zelinsky (v. § 27.2.6. E). Se lucrează cu exces de amoniac pentru a evita formarea de amine secundare.

Acidul monocloracetic este transformat, pe această cale, în glicocol.

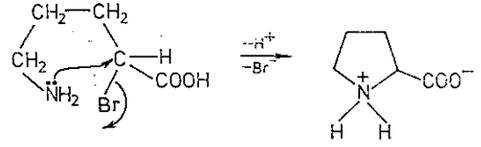
$$Cl-CH_2-COOH + NH_3 \longrightarrow H_2N-CH_2-COO^-\ NH_4^+ \longrightarrow H_3\overset{+}{N}-CH_2-COO^-$$

Alanina se obține din acid α-clorpropionic.

O variantă a reacției de aminare constă în alchilarea ftalimidei potasice cu esterul unui acid halogenat (metoda Gabriel, v. § 22.3.A). Reacția dă rezultate bune la halogenurile de alchil primar.



Un aspect particular îl prezintă reacțiile intramoleculare de ciclizare ale unor acizi aminohalogenați.



B. Din ester acilaminomalonic prin alchilare

$$R-X + HC(COOR)_2 \longrightarrow \underset{\displaystyle NH-COCH_3}{\underset{|}{R-CH(COOR)_2}} \longrightarrow \underset{\displaystyle {}^+NH_3}{\underset{|}{R-CH}}-COO^-$$

R = alchil primar

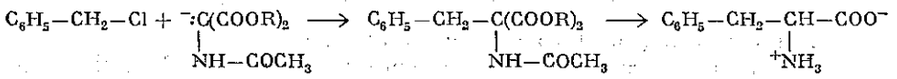
Reactivul sintezei este esterul acetilaminomalonic. Acesta se obține din ester malonic prin izonitrozare cu acid azotos și reducerea catalitică (H_2/Pt) a izonitrozoderivatului în prezență de anhidridă acetică. Protejarea grupei NH_2 este necesară pentru a împiedica reacția nedorită de condensare între grupa COOR și NH_2.

$$(ROOC)_2CH_2 + HONO \longrightarrow [(ROOC)_2CH-NO] \longrightarrow \underset{\text{Ester izonitrozomalonic}}{(ROOC)_2C=NOH}$$

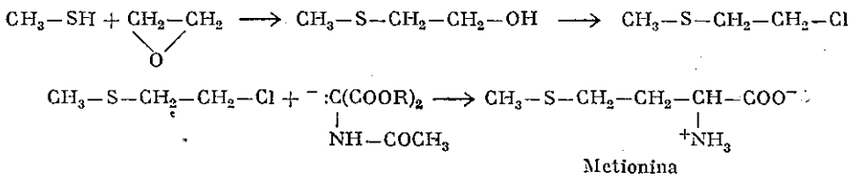
$$\xrightarrow[(CH_3CO)_2O]{H_2/Pt} \underset{\text{Ester acetilaminomalonic}}{(ROOC)_2CH-NHCOCH_3} \xrightarrow{-H^+} \underset{\text{Combinație sodată}}{\underset{\displaystyle NH-COCH_3}{\underset{|}{(ROOC)_2C:^-\ Na^+}}}$$

Prin tratarea esterului acetilaminomalonic cu etoxid de sodiu (sau sodiu și urme de alcool) se formează combinația sodată a esterului acetilaminomalonic. Acesta este un reactant nucleofil, care la tratare cu o halogenură de alchil primar dă, prin reacție SN2, un produs de alchilare. La hidroliză se obține acid alchilamonomalonic, care se decarboxilează dînd aminoacid.

Metoda se aplică la sinteza alaninei, valinei, leucinei, fenilalaninei. Pentru sinteza fenilalaninei se utilizează, ca agent de alchilare, clorură de benzil.

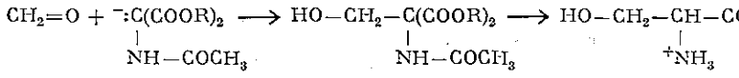


În sinteza metioninei alchilarea se face cu metil-β-clor-etilsulfură.

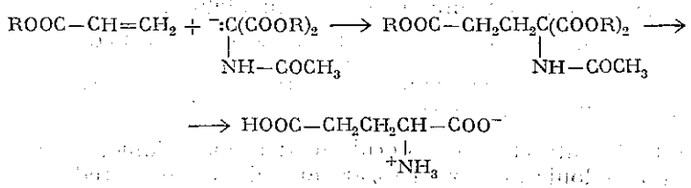


Metionina

Esterul acetilaminomalonic sodat se adiționează la aldehide sau la esteri și nitrili α,β-nesaturați (adiție nucleofilă, v. § 26.6.2.C). Prin condensarea formaldehidei cu ester acetilaminomalonic se obține serină.

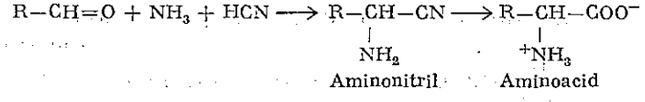


Prin adiția nucleofilă a anionului esterului acilaminomalonic la ester sau nitril acrilic se obține, după hidroliză și decarboxilare, acid glutamic.



C. Sinteze din aldehide

a. Din aldehide și cianură de amoniu (sinteza Strecker)

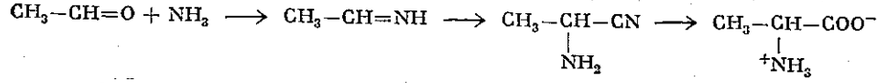


Aminonitril Aminoacid

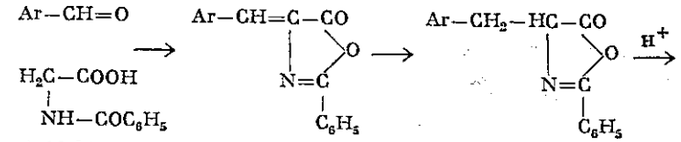
Prin tratarea unei aldehide cu un amestec de cianură de sodiu și clorură de amoniu (cianură de amoniu, nestabilă) se obține nitrilul aminoacidului din care, prin hidroliză, se formează aminoacidul. Reacția se aplică în cazul în care aldehida este ușor accesibilă. În reacție se formează intermediar o aldimină care adiționează acidul cianhidric.

Din formaldehidă se obține, pe această cale, glicocol.

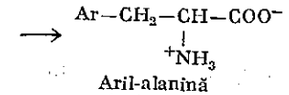
Alanina se obține din acetaldehidă:



b. Din aldehide și acid hipuric



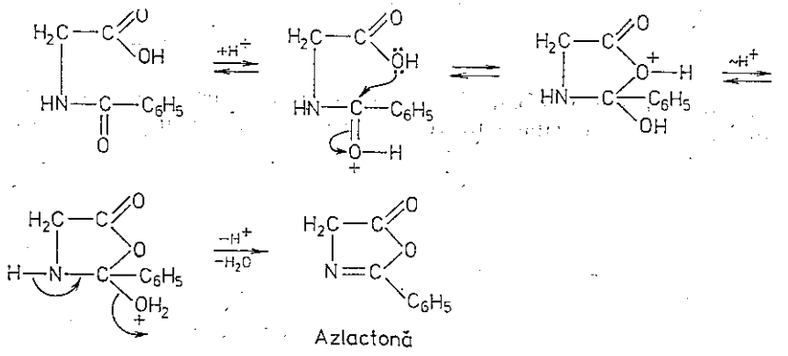
Acid hipuric Azlactonă nesaturată Azlactonă saturată



Aril-alanină Aminoacid

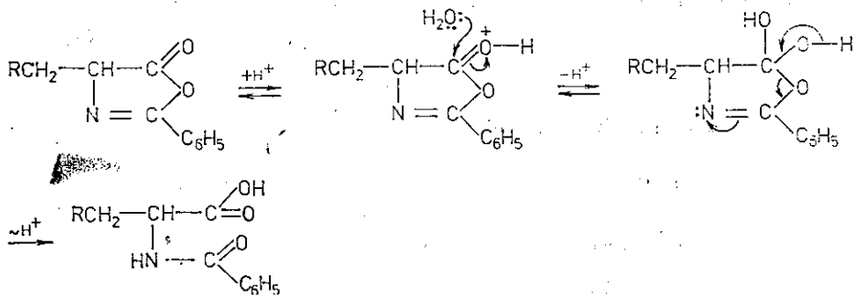
Acidul hipuric sau acidul benzoilaminoacetic se condensează cu aldehide aromatice sau aldehide heterociclice cu caracter aromatic în prezență de anhidridă acetică, dînd azlactone nesaturate. Prin reducere acestea trec în azlactone saturate care prin hidroliză acidă dau α-aminoacizi. Pe această cale se obține fenilalanina din benzaldehidă, triptofanul din β-aldehida indolului, histidina din aldehida imidazolului.

La reacție ia parte de fapt azlactona acidului hipuric, formată din acid în prezența anhidridei acetice.



Azlactonă

Hidroliza acidă a azlactonei saturate implică apariția ca intermediar a aminoacidului N-benzoilat; acesta, în condițiile reacției de hidroliză, trece în α-aminoacid.

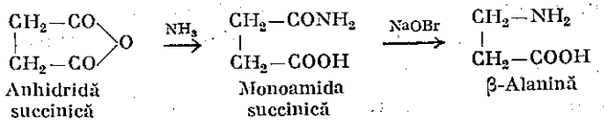


D. α-Aminoacizi

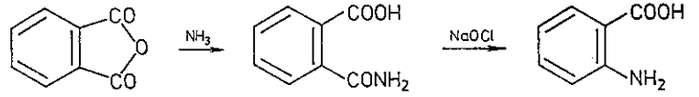
β-Alanina este singurul β-aminoacid natural cunoscut. Sintetic se poate obține prin adiție de amoniac la nitrilul acrilic urmată de hidroliza grupei cian.

$$CH_2{=}CH{-}CN + NH_3 \longrightarrow H_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}CN \longrightarrow H_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

O altă cale de sinteză a β-aminoacizilor, cu caracter general, constă în degradarea Hoffman a monoamidelor acizilor 1,4-dicarboxilici.

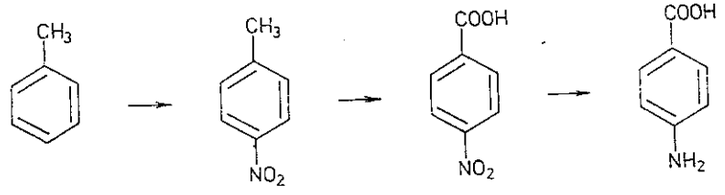


Metoda se aplică și pentru sinteze de alți aminoacizi nenaturali cu utilizări practice mari, de ex. acidul antranilic (acidul *orto*-aminobenzoic).



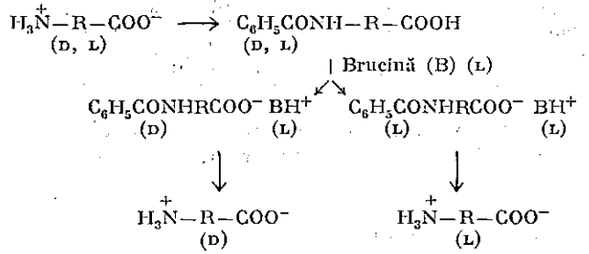
Acid antranilic

Acidul *para*-aminobenzoic (vitamina H', necesară dezvoltării unor microorganisme) se obține sintetic din toluen prin următoarele reacții:



E. Separarea enantiomerilor

Aminoacizii obținuți prin sintezele descrise înainte sînt amestecuri racemice. Scindarea racemicilor în enantiomeri, pentru obținerea enantiomerului natural L, mai important, se poate face pe mai multe căi. O cale chimică constă în transformarea aminoacidului racemic (amfion) într-un amestec de benzoilderivați racemici și ei. Prin benzoilare caracterul de amfion dispare și produsul devine acid, astfel că prin tratare cu o bază optic activă (de ex. brucină) se obține un amestec de două săruri care sînt diastereoizomere și în consecință sînt separabile prin recristalizări fracționate succesive (diastereoizomerii au solubilități diferite spre deosebire de enantiomeri).



Metoda de scindare prin intermediul benzoilderivaților are dezavantajul că la îndepărtarea grupei benzoil, prin hidroliză, se produc racemizări. De obicei sarea de brucină a benzoilderivatului formei nenaturale D este cea mai greu solubilă și deci mai ușor de obținut în stare pură, astfel că tocmai forma naturală, mai importantă, se obține mai greu în stare pură.

O metodă utilizată pentru obținerea enantiomerului nenatural pur este metoda biologică. Ea constă în tratarea aminoacidului racemic cu o enzimă (aminoacid-oxidaza) care distruge enantiomerul natural, L. Reacțiile enzimatice fiind stereospecifice, randamentul în enantiomer D pur este practic cantitativ.

33.1.4. PROPRIETĂȚI FIZICE

Aminoacizii sînt substanțe cristalizate, cu puncte de descompunere ridicate (peste 250°) din cauza structurii lor amfionice (de săruri interne); v. tabela 33.2.

Toți aminoacizii naturali sînt optic activi, cu excepția glicocolului, și fac parte din seria L. Sensul rotației optice este redat în tabelă.

În spectrele IR ale α-aminoacizilor se evidențiază toate speciile moleculare existente în soluție.

Grupa $-\overset{+}{N}H_3$ se caracterizează prin banda vibrației asimetrice, bandă intensă, cuprinsă în intervalul 3 030—3 130 cm^{-1}. În grupa COO^- vibrația $\nu_{C=O}$, puternic influențată de vecinătatea grupei $-\overset{+}{N}H_3$, apare la 1 560—1 600 cm^{-1}. Vibrația $\nu_{C=O}$ din grupa COOH este cuprinsă între 1 724 și 1 754 cm^{-1}. Între 3 300 și 3 500 cm^{-1} este banda vibrației asimetrice a grupei NH_2.

Tabela 33.2

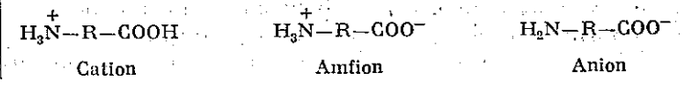
Puncte de topire și sensul rotației la aminoacizii naturali

Nume	p.t., °C	Nume	p.t., °C
Glicocol	292	L-(−)-Treonină	257
L-(+)-Alanină	297	L-(−)-Tirosină	343
L-(+)-Valină	315	L-(−)-Cistină	260 (desc.)
L-(−)-Leucină	337	L-(−)-Metionină	280
L-(+)-Izoleucină	280	L-(+)-Ornitină	—
L-(−)-Fenilalanină	~278	L-(+)-Arginină	227
L-(−)-Asparagină	227	L-(+)-Lisină	224
Acid L-(−)-asparagic	251	L-(−)-Prolină	~220
Acid L-(+)-glutamic	248	L-(−)-Hidroxiprolină	~270
L-(+)-Glutamină	—	L-(−)-Triptofan	~289
L-(−)-Serină	257	L-(−)-Histidină	~277

În spectrul RMN, protonul α din α-aminoacizi are o deplasare chimică (δ) cuprinsă între 4,30 și 4,80 ppm.

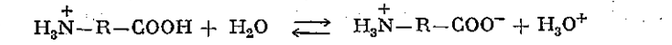
33.1.5. REACȚII ALE α-AMINOACIZILOR

A. Reacția cu acizi și baze. Amfioni. Punct izoelectric

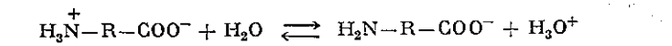


În stare solidă, după cum s-a arătat, aminoacizii se află sub forma de amfioni. În soluție apoasă există, la echilibru, cei trei ioni ai aminoacidului, între care forma amfionică în mare exces. În mediu puternic acid toți aminoacizii se găsesc sub forma de cationi. In mediu puternic bazic ei se găsesc sub formă de anioni. Există o valoare intermediară de *pH*, numit punct izoelectric (*pI*) la care concentrația de anioni și de cationi este egală și predomină forma amfionică sau dipolară. Valoarea punctului izoelectric depinde de structura aminoacidului, respectiv de prezența unei grupe acide sau bazice suplimentare (v. mai departe). La electroliza unui aminoacid în soluție acidă acesta migrează spre catod; în soluție bazică migrarea are loc spre anod. La punctul izoelectric migrarea încetează. Solubilitatea aminoacizilor la punctul izoelectric prezintă un minim.

Cationul unui aminoacid se comportă ca un acid bibazic avînd două trepte de ionizare. Grupa carboxil, acidifiată de grupa $\overset{+}{N}H_3$ cu efect $-I$ puternic, ionizează întîi.



Amfionul aminoacidului este de asemenea un acid deoarece grupa $-\overset{+}{N}H_3$ poate ceda un proton.



Dacă se titrează o soluție acidă a unui aminoacid cu hidroxid de sodiu, primul punct de echivalență corespunde transformării formei acide (cationice) în amfion (constanta de aciditate pK_1). Cel de-al doilea punct de echivalență corespunde transformării amfionului în anion (constanta de aciditate pK_2).

$$K_1 = \frac{[\overset{+}{H_3}N-R-COO^-][H^+]}{[\overset{+}{H_3}N-R-COOH]} \qquad K_2 = \frac{[H_2N-R-COO^-][H^+]}{[\overset{+}{H_3}N-R-COO^-]}$$

Deoarece $\log K = \log[H^+] + \log \text{bază/acid conjugat}$ iar $-\log[H^+] = pH$ și $-\log K = pK_a$ se obțin pentru pK_1 și pK_2 valorile:

$$pK_1 = pH - \log\frac{[\overset{+}{H_3}N-R-COO^-]}{[\overset{+}{H_3}N-R-COOH]} \qquad pK_2 = pH - \log\frac{[H_2N-R-COO^-]}{[\overset{+}{H_3}N-R-COO^-]}$$

Cînd raportul amfion/cation este egal cu unitatea, $pK_1 = pH$-ul soluției. Aceasta corespunde punctului în care forma acidă a aminoacidului este neutralizată pe jumătate.

La adăugarea de bază, în continuare, cationul dispare treptat și tot aminoacidul trece în forma dipolară de amfion. Acest punct corespunde punctului izoelectric, *pI*. Amfionul, prin grupa $\overset{+}{N}H_3$, este un acid și la adăugare de bază se ajunge la un punct de semineutralizare în care concentrația de amfion și de anion devine egală. În acest punct *pH*-ul soluției corespunde cu pK_2. Evident, cu exces de bază tot aminoacidul este transformat în anion.

La aminoacizi monocarboxilici și monobazici, de ex. glicocol, alanină, leucină, triptofan, pK_1 are valoarea de 2,3 (corespunzînd disocieri grupei COOH mai acide decît grupa $-\overset{+}{N}H_3$ din forma acidă). Valoarea pK_2 este cuprinsă între 9,7—9,8 (v. tabela 33.2), corespunzînd disocierii grupei $\overset{+}{N}H_3$, mai puțin acide. Din aceste valori rezultă că aminoacizii sînt acizi mai tari (pK_1 2,3) decît acizii carboxilici obișnuiți (acid acetic, pK_a 4,76; acid propionic pK_a 4,8). Punctul izoelectric al acestor aminoacizi se poate determina din media valorilor pK_1 și pK_2 (fig. 33.1).

$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2} \qquad pI = \frac{2{,}3 + 9{,}7}{2} = 6{,}0$$

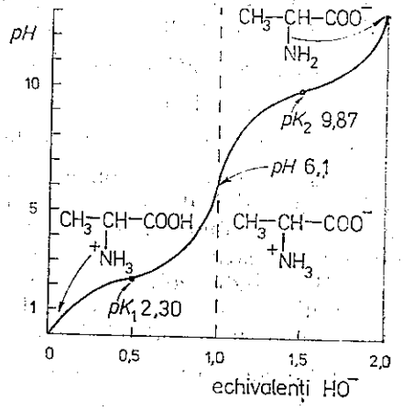


Fig. 33.1. — Curba de titrare a unui aminoacid.

Aminoacizii dicarboxilici (acid asparagic etc.) sau diaminoacizii (ornitina, lisina, arginina) au trei constante

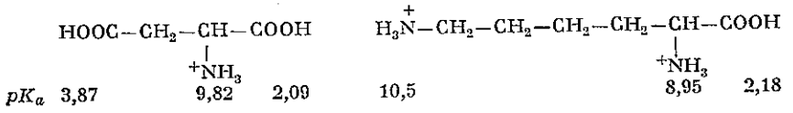
de ionizare datorită grupelor COOH, respectiv NH_2, suplimentare. Punctele izoelectrice ale aminoacizilor dicarboxilici vor fi în regiunea mai acidă iar ale diaminoacizilor în regiunea mai bazică (tabela 33.3).

Tabela 33.3

Aciditatea în valori pK și punctul izoelectric al unor aminoacizi naturali

Aminoacid	pK_1	pK_2	pK_3	pI
Glicocol	2,35 (COOH)	9,78 (NH_3^+)	—	6,1
Alanină	2,34 (COOH)	9,87 (NH_3^+)	—	6,1
Leucină	2,36 (COOH)	9,60 (NH_3^+)	—	6,0
Triptofan	2,38 (COOH)	9,39 (NH_3^+)	—	5,9
Acid asparagic	2,09 (COOH)	3,87 (COOH)	9,82 (NH_3^+)	3,0
Acid glutamic	2,19 (COOH)	4,28 (COOH)	9,66 (NH_3^+)	3,2
Tirosină	2,20 (COOH)	9,11 (NH_3^+)	10,1 (OH)	5,7
Cisteină	1,96 (COOH)	8,18 (NH_3^+)	10,3 (SH)	5,1
Arginină	2,02 (COOH)	9,04 (NH_3^+)	12,5 (guan.)	10,8
Lisină	2,18 (COOH)	8,95 (NH_3^+)	10,5 (NH_3^+)	9,7
Histidină	1,77 (COOH)	6,20 (Imid.)	9,2 (NH_3^+)	7,6

La aminoacizii dicarboxilici grupa carboxil din poziția α este cea mai acidă; la diaminoacizi este mai bazică grupa NH_2 din catenă.



Arginina, cu grupare guanidinică puternic bazică, are pK_3 12,5 și $pI = 10,8$, iar cisteina cu gruparea SH acidă are pK_3 al grupei SH 10,3 (pI 5,1); în tirosină grupa fenolică are pK_3 10,1 (pI 5,7).

B. Derivați funcționali ai grupei amino

a. Acilarea cu cloruri acide

$$R'-CO-Cl + H_2N-R-COO^- \longrightarrow R'-CO-NH-R-COOH$$

Aminoacizii reacționează cu clorura de acetil și cu clorura de benzoil, în prezență de baze, dînd acetil, respectiv benzoilderivați. Prin acilare grupa aminică pierde caracterul ei bazic și după acilare molecula dobîndește caracterul unui acid carboxilic obișnuit.

Benzoilglicocolul sau acidul hipuric se obține prin tratarea glicocolului, în soluție de hidroxid, cu clorură de benzoil. Eliminarea grupei acil se face prin hidroliză bazică sau acidă, la cald.

$$C_6H_5COCl + H_2N-CH_2-COO^-Na^+ \longrightarrow C_6H_5CO-NH-CH_2-COOH + NaCl$$

b. Acilarea cu cloroformiat de benzil (Cbz)

$$C_6H_5CH_2-O-COCl + H_2N-R-COO^- \longrightarrow C_6H_5CH_2-O-CO-NH-R-COOH$$

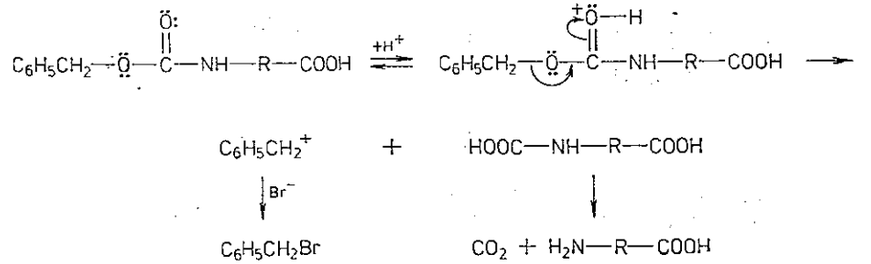
Acilarea aminoacizilor cu cloroformiat de benzil (Cbz), obținut din alcool benzilic și fosgen, prezintă avantajul că gruparea benziloxicarbonil poate fi îndepărtată din moleculă prin metode blînde, de ex. hidrogenare catalitică sau tratare cu HBr în acid acetic, la rece.

Hidrogenarea catalitică atacă legătura benzil—oxigen formînd toluen și un acid carbamic, care se decarboxilează.

$$C_6H_5CH_2-O-CO-NH-R-COOH \longrightarrow C_6H_5CH_3 + HOOC-NH-R-COOH \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CO_2 + H_2N-R-COOH$$

La tratarea cu acid bromhidric se protonează carbonilul esteric care se scindează în acidul carbamic și cationul benzil; se formează bromură de benzil, CO_2 și se eliberează grupa aminică.



Acilarea cu cloformiat de benzil, cunoscută sub numele de metoda carbobenzoxilării (benziloxicarbonilării), este aplicată în sinteze de peptide (v. § 33.2.3).

c. Acilarea cu terț-butoxicarbonilazidă (Boc)

$$(CH_3)_3C-OCO-N_3 + H_2N-R-COO^- \longrightarrow (CH_3)_3C-OCO-NH-R-COOH + N_3^-$$

terț-Butoxicarbonilazidă (Boc) — terț-Butoxicarbonilaminoacid

Agentul de acilare, terț-butoxicarbonilazida, se obține din cloroformiat de terț-butil și azidă de sodiu.

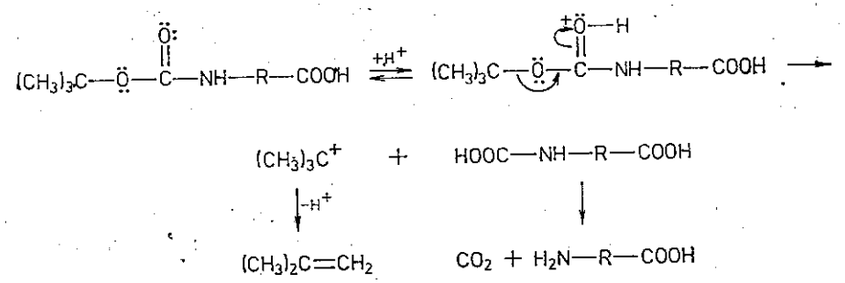
$$(CH_3)_3C-OCO-Cl + NaN_3 \longrightarrow (CH_3)_3C-OCO-N_3 + NaCl$$

În terț-butoxicarbonilazidă grupa N_3^- este ușor eliminabilă de către un reactant nucleofil, ca de exemplu grupa NH_2 din aminoacid. Reacția de acilare are loc la temperatura camerei.

Protejarea grupei aminice din aminoacizi cu Boc se folosește în sinteze de peptide. Eliminarea grupei terț-butoxicarbonil are loc deosebit de ușor, la tratarea cu acid trifluoracetic în acid acetic sau în clorură de metilen. Metoda prezintă marele avantaj că, în afară de aminoacid, din reacție rezultă numai compuși gazoși.

$$(CH_3)_3C-OCO-NH-R-COOH \longrightarrow (CH_3)_2C=CH_2 + CO_2 + H_3\overset{+}{N}-R-COO^-$$

Izobutena ia naştere din cationul terţ-butil format la ruperea alchil-oxigen a legăturii din terţ-butil-ester.



C. Derivaţi funcţionali ai grupei carboxil

a. Cloruri acide

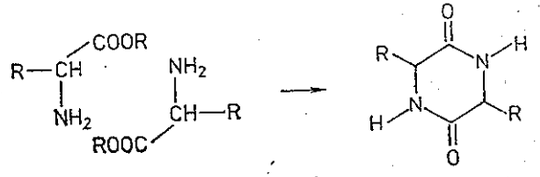
$$H_3\overset{+}{N}-R-COO^- + PCl_5 \longrightarrow H_3\overset{+}{N}-R-COCl]\ Cl^-$$

Clorurile acide ale aminoacizilor se obţin, sub forma de clorhidraţi la tratarea aminoacizilor cu pentaclorură de fosfor în clorură de acetil.

b. Esteri

$$H_3\overset{+}{N}-R-COO^- + ROH + HCl \longrightarrow H_3\overset{+}{N}-R-COOR]\ Cl^-$$

Esterii aminoacizilor sînt izolabili sub formă de clorhidraţi sau de săruri cu un alt acid. Ei se formează la tratarea aminoacidului cu alcool şi un acid în cantităţi stoechiometrice. Aminoesterii liberi nu sînt stabili deoarece suferă reacţii de condensare între grupele NH_2 şi COOR dînd dicetopiperazine (v. mai departe).



Dicetopiperazină

Esterul glicocolului se obţine prin saturarea cu acid clorhidric gazos a amestecului de glicocol şi etanol.

$$\underset{\text{Glicocol}}{H_3\overset{+}{N}-CH_2-COO^-} + C_2H_5OH + HCl \longrightarrow \underset{\text{Glicocol ester-clorhidrat}}{H_3\overset{+}{N}-CH_2-COOC_2H_5]\ Cl^-}$$

Benzilesterii se obţin din aminoacizi, alcool benzilic şi acid toluen-sulfonic.

$$H_3\overset{+}{N}-R-COO^- + HO-CH_2C_6H_5 + CH_3C_6H_4SO_3H \longrightarrow$$

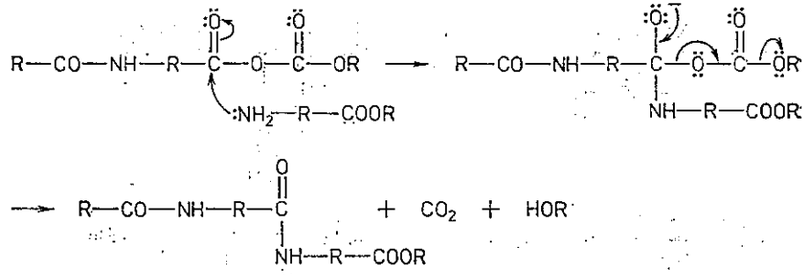
$$\longrightarrow \underset{\text{Toluensulfonatul esterului benzilic}}{H_3\overset{+}{N}-R-COO-CH_2C_6H_5]\ CH_3C_6H_4SO_3^-}$$

Esterii benzilici sînt utilizaţi în sinteze de peptide. Grupa benzil se poate elimina prin hidrogenare, sub formă de toluen, fără a se afecta atomul de carbon asimetric al aminoacidului.

c. Anhidride mixte ale aminoacizilor N-acilaţi

$$Acil-NH-R-COOH + Cl-COOR \longrightarrow \underset{\text{Anhidridă mixtă acilată}}{Acil-NH-R-CO-O-CO-OR}$$

Aminoacizii acilaţi (cu grupe benzoil, benziloxicarbonil, Cbz, sau terţ-butiloxicarbonil, Boc etc.) reacţionează cu cloroformiat de etil sau de metil formînd anhidride mixte ale aminoacidului cu esterul carbonic. În anhidridele mixte restul O—COOR este uşor deplasabil de către o grupă aminică; se elimină CO_2 şi ROH şi se obţine o amidă a aminoacidului acilat.



Prin tratarea unei anhidride mixte cu un ester al unui aminoacid rezultă o peptidă, formată din două resturi de aminoacid unite printr-o legătură amidică (v. § 33.2).

d. Hidrazide şi azide ale aminoacizilor acilaţi

$$\underset{\text{Ester}}{Acil-NH-R-COOR} \longrightarrow \underset{\text{Hidrazidă}}{Acil-NH-R-CO-NH-NH_2} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{\text{Azidă}}{Acil-NH-R-CO-N_3}$$

Hidrazidele aminoacizilor protejați la grupa aminică (blocați) se formează din esterii N-blocați prin tratare cu hidrazină. Azidele se formează din hidrazide și acid azotos sau din clorurile acide prin tratare cu azidă de sodiu (după metodele generale, v. § 27.5.7).

Azidele aminoacizilor N-blocați reacționează cu amine (sau cu grupa amino a unui aminoacid) formînd legături amidice.

$$\text{Acil—NH—R—CO—N}_3 + \text{H}_2\text{N—R}' \longrightarrow \text{Acil—NH—R—CO—NH—R}' + \text{N}_3^-$$

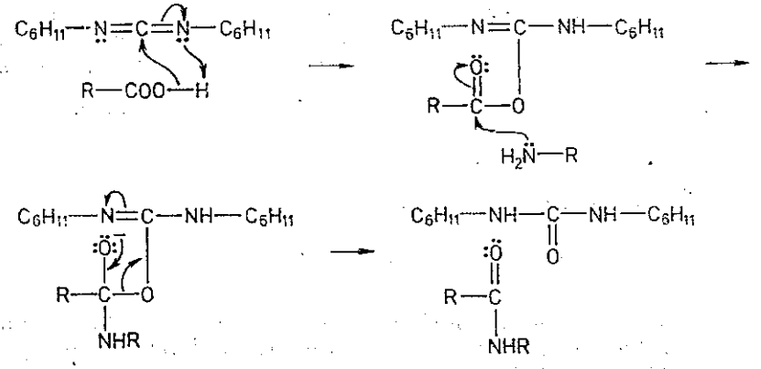
c. *Amide ale aminoacizilor acilați.* Formarea legăturii amidice este una din cele mai importante reacții ale aminoacizilor, deoarece ea constituie reacția fundamentală de formare a peptidelor și a proteinelor.

Sintetic, legătura amidică (sau peptidică) se formează direct din aminoacizi prin tratare cu amină în prezență de diciclohexilcarbodiimidă (DCC).

$$\text{Acil—NH—R—COOH} + \text{H}_2\text{N—R}' + \text{C}_6\text{H}_{11}\text{—N=C=N—C}_6\text{H}_{11} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \text{Acil-NH—R—CO—NH—R}' + \text{C}_6\text{H}_{11}\text{—NH—CO—NH—C}_6\text{H}_{11}$$

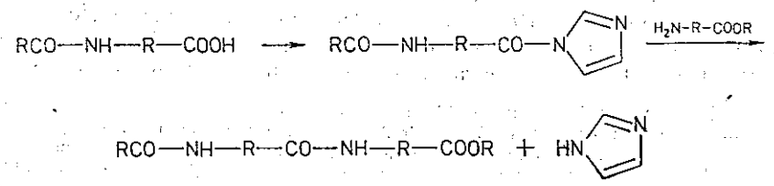
Reacția are loc prin adiția acidului la carbodiimidă cu formarea intermediară a unui derivat de O-acilizouree în care grupa carbonil din restul de acil este activată pentru adiția nucleofilă a aminei; intermediarul tetraedric al adiției elimină restul de uree.



Reacția decurge ușor, la temperatura camerei, fără izolare de intermediari, de aceea a găsit utilizări practice la sinteze de peptide (v. § 33.2.3).

O altă variantă pentru sinteze de amide ale aminoacizilor utilizează, pentru activarea grupei carboxil, carbonildiimidazol (v. § 24.3.E.e). Intermediarul format la tratarea aminoacidului blocat la grupa aminică cu carbonil-diimidazol este un N-acilimidazol cu caracter de amidă foarte reactivă. Prin tratare cu o amină sau cu un aminoacid protejat la grupa

carboxil se obține o amidă sau o peptidă (T. Wieland, 1953; H. Staab, 1957).



D. Desaminarea cu acid azotos

$$\text{R—CH(NH}_2\text{)—COOH} + \text{ONOH} \longrightarrow \text{R—CH(OH)—COOH} + \text{N}_2 + \text{H}_2\text{O}$$

Reacția de desaminare cu acidul azotos duce la hidroxiacizi. Din alanină se obține acid lactic. Reacția stă la baza unei metode pentru determinarea grupelor aminice din peptide și din proteine; se măsoară azotul degajat, volumetric (metoda van Slyke).

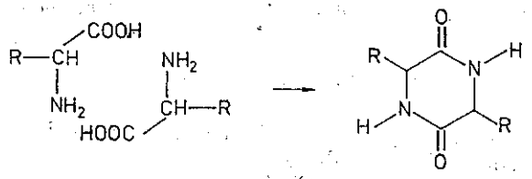
Desaminarea aminoacizilor în procesele biochimice va fi discutată la § 33.1.6.

Esterii aminoacizilor dau la tratare cu acid azotos, diazoesteri. Astfel, din glicocol ester-clorhidrat și acid azotos se obține esterul diazoacetic (v. § 23.5).

E. Comportarea termică

Comportarea aminoacizilor la încălzire depinde de poziția grupei aminice față de gruparea carboxil.

α-Aminoacizii suferă o reacție de condensare dînd dicetopiperazine.

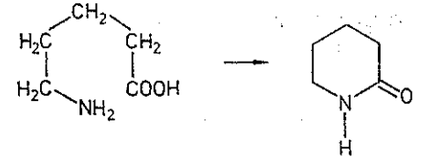


β-Aminoacizii elimină, la încălzire, o moleculă de amoniac dînd acizi nesaturați.

$$\overset{+}{\text{H}_3\text{N}}\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—COO}^- \longrightarrow \text{NH}_3 + \text{CH}_2\text{=CH—COOH}$$

β-Alanină — Acid acrilic

γ- și δ-Aminoacizii, la încălzire, se ciclizează.

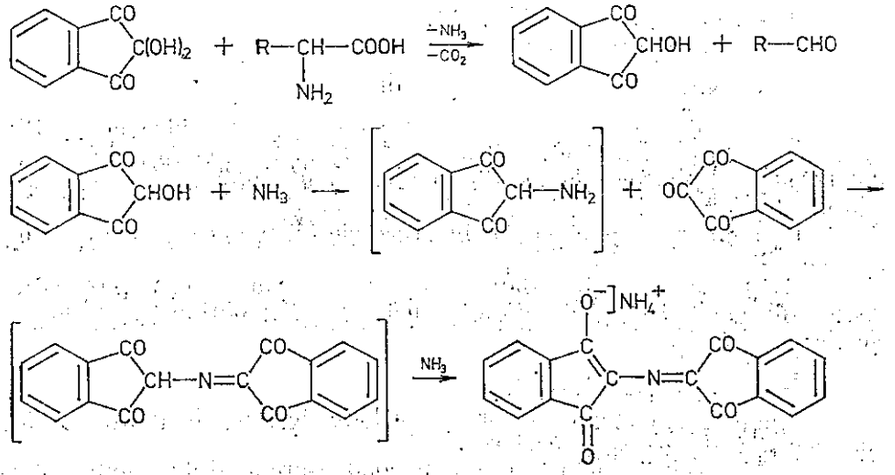


δ-Aminoacid — δ-Lactamă

F. Reacția de culoare cu ninhidrina

Aminoacizii dau colorații caracteristice albastre spre violet (cu absorbție maximă la λ 570 nm), la tratare cu ninhidrină (tricetohidrinden hidrat), care servesc la identificarea și dozarea aminoacizilor izolați la hidroliza proteinelor și separarea lor prin cromatografie în strat subțire.

Reacția α-aminoacizilor cu ninhidrina este o reacție mai complexă în care molecula aminoacidului este degradată la aldehidă, bioxid de carbon și amoniac; în compoziția colorantului cu ninhidrina intră numai azotul amoniacului degajat în reacție. În cursul acestui proces, ninhidrina este redusă la un cetoalcool. Un mecanism probabil ar fi următorul:

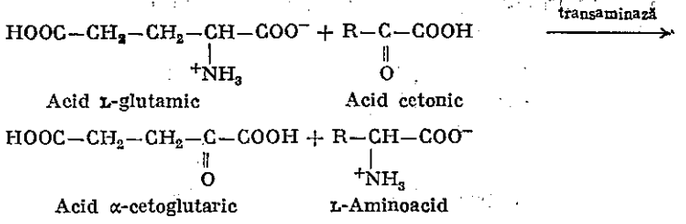


Aceasta explică de ce nuanța de culoare obținută nu depinde de natura aminoacidului.

33.1.6. REACȚII BIOCHIMICE ALE AMINOACIZILOR

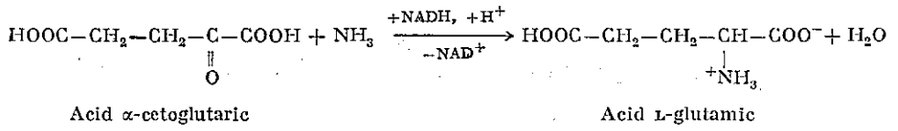
Organismul animal sintetizează proteinele proprii necesare creșterii, refacerii țesuturilor, sintezei de enzime etc., din aminoacizii proveniți prin hidroliza proteinelor din hrană, în cursul digestiei. Anumiți aminoacizi sînt sintetizați de organismul animal din acizii cetonici proveniți din metabolismul hidraților de carbon. În acest proces are un rol esențial acidul L-glutamic.

a. *Reacția de transaminare*

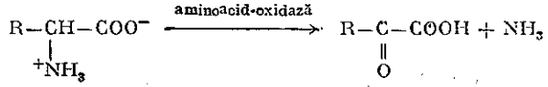


Reacția de transaminare este catalizată de o enzimă de transfer de grupă NH_2, transaminaza, care este asistată de o coenzimă, cotransaminaza (sistemul fosfaților de piridoxal-piridoxamină, v. § 31.3.7.d).

Acidul cetoglutaric format reacționează cu oricare aminoacid pentru a regenera acidul glutamic. El poate reacționa însă și cu amoniacul provenit din desaminarea aminoacizilor (v. mai departe) în prezența unui sistem enzimatic reducător la care participă hidrocodehidraza, NADH.

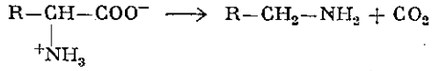


b. *Desaminare.* Aminoacizii în exces proveniți din hrană sau din metabolismul proteinelor proprii ale organismului sînt degradați oxidativ la acizi cetonici.



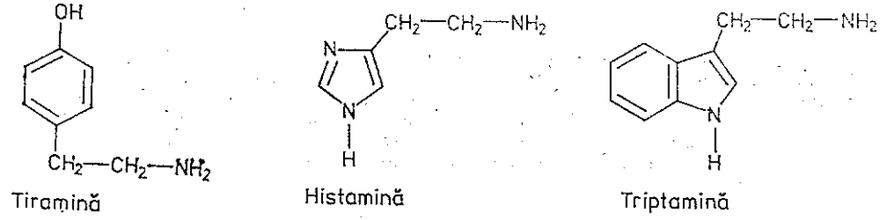
Acizii cetonici, astfel formați, sînt utilizați de organism pentru sinteze de acizi din grăsimi sau de hidrați de carbon. Amoniacul este eliminat sub formă de uree sau de acid uric.

c. *Decarboxilare.* Anumite microorganisme (*Bacterium coli*) transformă aminoacizii în amine primare.



Enzimele care produc aceste reacții, numite aminoacid-decarboxilaze, sînt specifice pentru fiecare aminoacid. Coenzima acestor enzime, în multe cazuri, este codecarboxilaza (fosfatul piridoxalului; v. § 31.3.7.d).

Pe această cale se obțin din α-aminoacizi așa-numitele amine biogene, între care unele au puternică activitate fiziologică.



Putrescina (1,4-diaminobutanul) și cadaverina (1,5-diaminopentanul) din carnea putrezită provin pe această cale din ornitină și, respectiv, lisină.

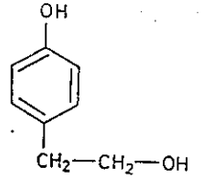
d. *Desaminare și decarboxilare.* Sub influența enzimelor din drojdia de bere, unii aminoacizi se transformă în alcooli primari. Din leucină se formează alcool izoamilic, din izoleucină alcool amilic optic activ, din valină alcoolul izobutilic.

$$(CH_3)_2CH-CH_2\overset{+}{C}HNH_3-COO^- + H_2O \longrightarrow (CH_3)_2CH-CH_2-CH_2OH + CO_2 + NH_3$$

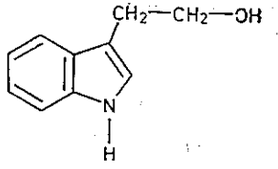
Leucină — Alcool izoamilic

Acești trei alcooli care apar în reziduul de la distilarea alcoolului etilic de fermentație provin din proteinele conținute în materialul supus fermentației.

Din tirosină se obține tirosol, din triptofan, triptofol.



Tirosol

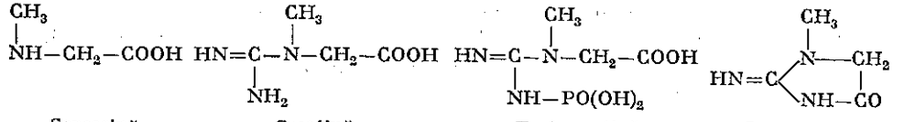


Triptofol

33.1.7. AMINOACIZI CU FUNCȚIUNI FIZIOLOGICE SPECIFICE

În afară de rolul lor în formarea proteinelor, anumiți aminoacizi îndeplinesc în organismul animal unele funcțiuni fiziologice specifice sau sînt precursori ai unor compuși cu rol esențial în funcționarea organismului.

Glicocolul este precursor al sarcosinei (N-metilglicocol) și al creatinei (guanidino-sarcosina), care sub forma fosfatului, fosfocreatina sau acidul creatinfosforic, constituie rezerve de energie ale organismului.



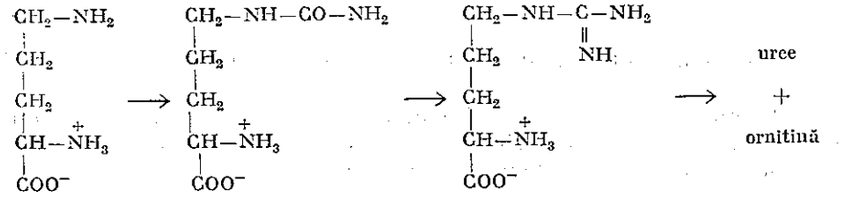
Sarcosină — Creatină — Fosfocreatină — Creatinină

Energia necesară contracției mușchiulare este furnizată de acidul adenosintrifosforic (ATP) care trece în ADP și fosfat anorganic, proces catalizat de miosină (v. § 32.5.1). Refacerea acidului adenosintrifosforic din ADP și fosfat anorganic se face pe socoteala energiei furnizate de glicoliză. Acest proces fiind lent, într-un mușchi suprasolicitat, refacerea ATP-ului necesar unei noi contracții mușchiulare se face pe socoteala acidului creatinfosforic care cedează restul de fosfat bogat în energie acidului adenosindifosforic, trecînd în creatinină, care se elimină prin urină.

Acizii asparagic și glutamic iau parte la reacțiile de transaminare (v. § 33.1.6.A.a).

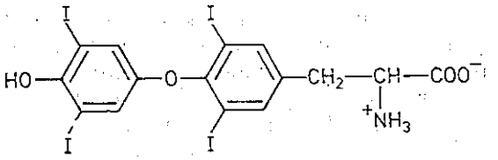
Ornitina și arginina (guanidino-ornitina) au un rol important în eliminarea amoniacului provenit prin degradarea aminoacizilor, sub formă de uree în organismul animal.

Sinteza ureei are loc în ficat. Ornitina fixează NH_3 și CO_2, enzimatic, dînd citrulina care cu o nouă moleculă de NH_3 trece în arginină. Arginina este apoi hidrolizată de arginază în uree și ornitină



Ornitină — Citrulină — Arginină

Tirosina este precursorul tiroxinei (tetraiod-derivatul eterului *p*-hidroxifenilic al tirosinei).



Tiroxină

Tiroxina este un hormon care se găsește în glanda tiroidă, alături de diiodtirosină.

Iodul din alimente este fixat în glanda tiroidă care conține un sistem enzimatic capabil să oxideze ioni de iód la iod elementar. Lipsa iodului în organismul animal duce la o scădere a facultăților mintale (cretinism); excesul de iod provoacă o creștere a arderilor din organism (boala lui Basedow).

Aminoacizii sînt precursorii aminelor biogene și ai aminoalcoolilor, substanțe cu rol fiziologic de mare importanță pentru buna funcționare a organismului.

33.1.8. BETAINE

Betainele sînt derivați cuaternari N-alchilați ai aminoacizilor; au structură amfionică.

Betaina glicocolului, izolată din sfeclă (*Beta vulgaris*, de unde s-a inspirat și numele de betaine), se obține sintetic din acid monocloracetic și trimetilamină.

$$(CH_3)_3N + Cl-CH_2-COOH \longrightarrow (CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2-COO^- + HCl$$

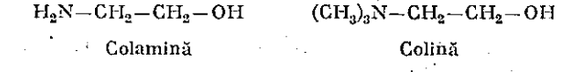
Alte betaine se obțin prin alchilarea totală a aminoacizilor corespunzători cu dimetilsulfat sau iodură de metil în mediu alcalin.

Unele betaine au acțiuni fiziologice specifice. Astfel, betaina acidului γ-aminobutiric (provenind din betaina acidului glutamic, prin decar-

boxilare) este o otravă puternică, producînd paralizia nervilor motori, ca și alcaloidul curara, utilizat de băștinași din America de sud pentru otrăvirea săgeților.

33.1.9. AMINOALCOOLI NATURALI ȘI DERIVAȚI CU ACTIVITATE BIOLOGICĂ

Colamina (etanolamina) și colina (baza cuaternară a etanolaminei) se formează probabil din serină; agentul de metilare natural este metionina asistată de acidul adenosintrifosforic.

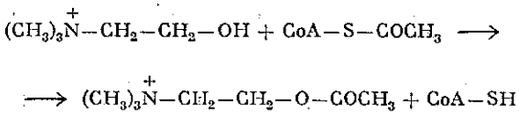


Colamină Colină

Colamina și colina intră în compoziția mai multor substanțe naturale de mare importanță în funcționarea sistemului nervos și în transportul grăsimilor și al altor substanțe, prin membranele celulare.

Acetilcolina este neurohormonul sistemului nervos parasimpatic. Ea se formează în organism la joncțiunile între nervi sau nerv și mușchi (numite sinapse) și are rolul de a transmite, de pe o față pe cealaltă a sinapsei, impulsul nervos, pe cale chimică.

Acetilcolina se formează din colină prin acetilare cu ajutorul acetilcoenzimei A.



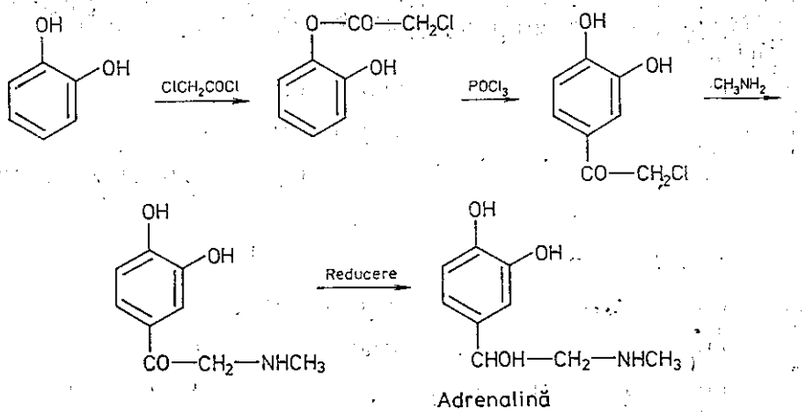
După ce acetilcolina și-a îndeplinit misiunea de transmițător chimic al impulsului nervos, ea este hidrolizată de o enzimă specifică pentru aceasta, colinesteraza, deblocînd astfel sinapsa. Dacă această hidroliză nu are loc, în urma blocării colinesterazei de anumite substanțe, se produc tulburări ale sistemului nervos ducînd la paralizie și moarte.

Substanțe care inhibă activitatea colinesterazei, prin blocarea centrelor active ale enzimei, sînt alcaloidul fisostigmina (un carbamat) și unii compuși organici ai fosforului.

Nervii care transmit impulsul nervos prin acetilcolină se numesc colinergici. În sistemul nervos simpatic, impulsul nervos în sinapsele periferice este transmis de un alt mediator chimic, simpatina (un amestec de adrenalină și noradrenalină); nervii care transmit impuls prin adrenalină se numesc adrenergici.

Adrenalina este un hormon care se formează în măduva capsulelor suprarenale; este primul hormon izolat în stare cristalizată (Takamine, Aldrich, von Fürth, 1901). În organism, adrenalina are funcțiuni multiple: reglează tensiunea arterială prin îngustarea capilarelor sanguine, reglează concentrația constantă a glucozei în sînge, acționînd antagonist cu insulina (adrenalina mărește iar insulina scade această concentrație).

Adrenalina se obține sintetic, în scop farmaceutic, din pirocatechină și clorura acidului monocloracetic prin următoarea succesiune de reacții (F. Stolz, 1903):

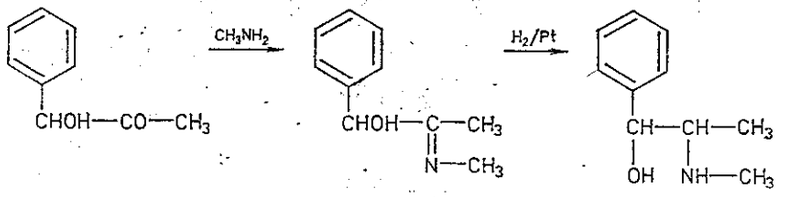


Adrenalină

Adrenalina obținută prin sinteză este racemică. Separarea enantiomerului levogir (de 15 ori mai activ decît racemicul) se face prin tratare cu acid (+)-tartric; adrenalina naturală este levogiră ($[\alpha]_D = -50{,}5°$).

Efedrina este un aminoalcool cu efect vasoconstrictor de durată mai lungă decît adrenalina. Efedrina se găsește în natură în planta *Ephedra vulgaris*; acțiunea fiziologică a efedrinei era cunoscută în antichitate la greci și la chineji cu 3000 ani înaintea erei noastre. D-(−)-efedrina are activitate fiziologică maximă. Efedrina se obține sintetic pe mai multe căi, fiind utilizată în medicină în tratamentul guturaiului, astmului, în stări alergice, pentru menținerea presiunii arteriale.

O sinteză a efedrinei constă în tratarea D-(−)-fenilacetilmetanolului (obținut prin adăugare de benzaldehidă într-o soluție de glucoză care fermentează) cu metilamină, și hidrogenarea produsului de condensare; se obține astfel efedrina optic activă.

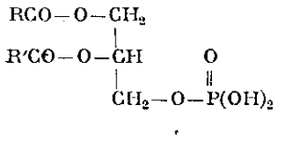


Efedrină

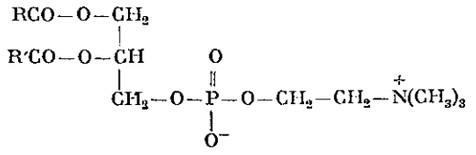
Fosfatide. Colina și colamina intră în compoziția fosfatidelor, produși naturali cunoscuți sub numele de fosfolipide, care se găsesc în membranele celulare și au rolul de a asigura transportul substanțelor insolubile în apă, prin aceste membrane.

Sub numele de lipide, fără semnificație structurală, se cuprind substanțe cu structuri variate, izolate din plante sau animale prin extracție cu dizolvanți nepolari; lipidele sînt insolubile în apă.

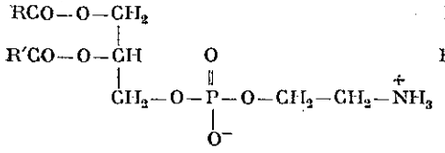
Fosfatidele sînt esteri ai acidului fosfatidic (diacil glicerinfosforic) cu colina (lecitine), colamina (cefaline) și serina (fosfatidilserina). Acizii din fosfatide sînt acizi grași superiori (C_{16}, C_{18}, de ex. palmitic, stearic sau oleic).



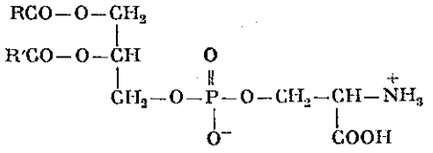
Acid fosfatidic



Lecitină



Cefalină



Fosfatidil-serină

Fosfatidele au catene hidrocarbonate lungi (ale acizilor grași superiori cu catene mai lungi de 16 atomi), nepolare, și o grupare polară, de ioni dipolari. Datorită acestei structuri ei formează miceli avînd două fețe polare care mărginesc o porțiune nepolară (fig. 33.2.).

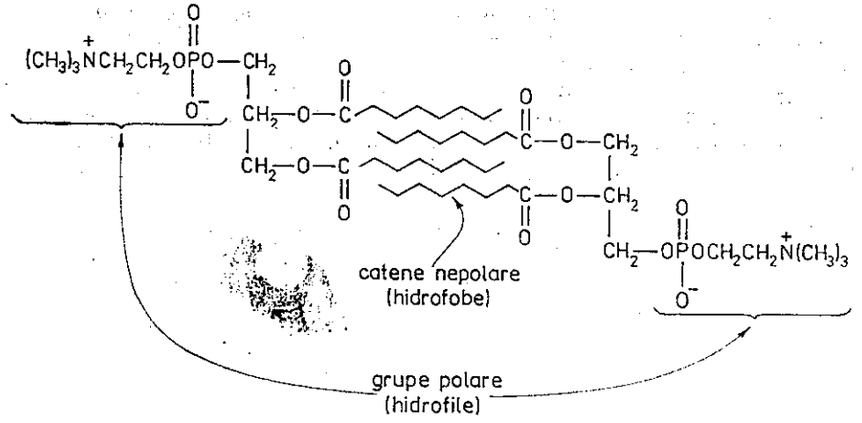
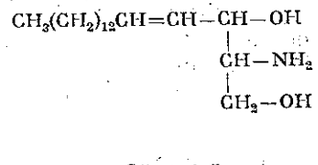


Fig. 33.2. — Fosfatidă.

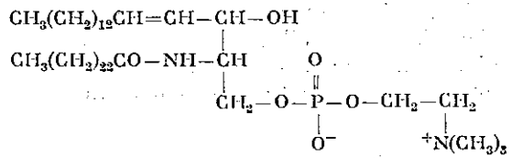
În membranele celulare, partea nepolară asigură transportul substanțelor nepolare. Transportul substanțelor polare este asigurat de partea proteinică a acestor membrane.

Sfingomielina, izolată din țesutul nervos, intră în compoziția învelișului celulei nervoase (a axonului); ea reglează permeabilitatea acestei membrane pentru ioni de Na^+ și K^+, determinînd astfel transmisia impulsului nervos pe cale electrică.

Sfingomielina este o fosfatidă a sfingosinei (2-aminooctadec-4-en-1,3-diol).

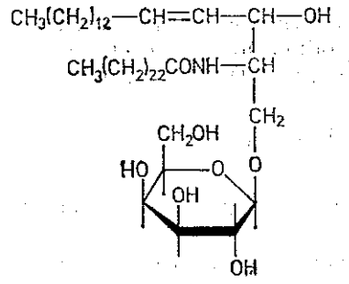


Sfingosină



Sfingomielină

Cerebrozidele sînt derivați ai sfingosinei care au un rest de galactoză în locul restului de fosfat de colină; ele sînt glicolipide.



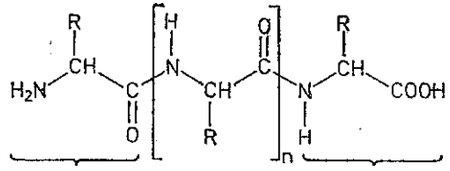
Cerebrozidă

33.2. PEPTIDE ȘI PROTEINE

33.2.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Combinațiile formate din resturi de aminoacizi naturali uniți între ei prin legături amidice formează clasa compușilor numiți peptide, polipeptide și proteine.

Convențional, se consideră peptide compușii formați dintr-un număr mai mic de 10 aminoacizi și polipeptide cei cu resturi pînă la 50 de aminoacizi. Polipeptidele cu un număr mai mare de 50 și pînă peste 10 000 de aminoacizi se numesc proteine.

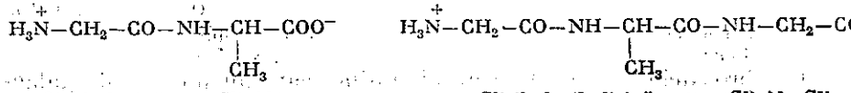


Aminoacid N-terminal

Aminoacid C-terminal

La reprezentarea unei catene polipeptidice de obicei se scrie la stînga catenei aminoacidul cu grupa NH_2 liberă, numit *aminoacid N-terminal* iar la capătul din dreapta catenei se scrie aminoacidul cu grupa COOH liberă, numit *aminoacid C-terminal.*

Numele peptidelor inferioare se formează din numele aminoacidului C-terminal la care se adaugă, ca prefix, numele radicalilor celorlalți aminoacizi componenți, începînd cu aminoacidul N-terminal; de ex. glicil-alanina, glicil-alanil-glicina etc. Deoarece odată cu mărirea numărului de aminoacizi denumirile ar fi prea complicate, se utilizează pentru scrierea acestor catene prescurtările convenționale ale fiecărui aminoacid.



Glicil-alanină sau Gli-Ala

Glicil-alanil-glicină sau Gli-Ala-Gli

La scrierea polipeptidelor și a proteinelor se utilizează numai prescurtările. Numeroase polipeptide și proteine cu funcțiuni biologice importante poartă numiri comune (v. § 33.2.5).

Se numesc proteide sau proteine conjugate combinațiile între o proteină și o componentă neproteinică, numită grupă prostetică.

33.2.2. STRUCTURĂ ȘI METODE PENTRU DETERMINAREA STRUCTURII

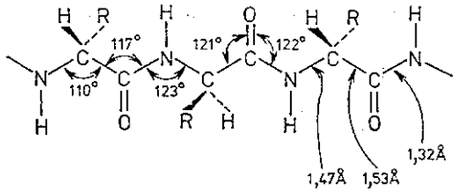
Din punct de vedere structural peptidele sînt reprezentanți mai simpli ai proteinelor. Studiul structurii peptidelor stă la baza cunoștințelor privind structura proteinelor. Proteinele fiind formate din catene polipeptidice cu dimensiuni mari, uneori uriașe, problemele structurale propriu-zise (natura legăturii, succesiunea aminoacizilor în catene) comune cu peptidele se complică prin aspectele conformaționale ale catenelor macromoleculare.

a. *Structura primară.* Peptidele și proteinele sînt compuse din aminoacizi naturali uniți între ei prin legături amidice numite legături peptidice sau polipeptidice. Felul și succesiunea aminoacizilor în catena polipeptidică reprezintă ceea ce se numește structura primară.

În grupa amidică există conjugarea caracteristică amidelor (v. § 27.5.2) care face ca atomii din această porțiune a catenei să fie coplanari.

Atomii de carbon chirali din poziția α au structură tetraedrică. În consecință atomul de hidrogen și substituentul R (care diferă de la

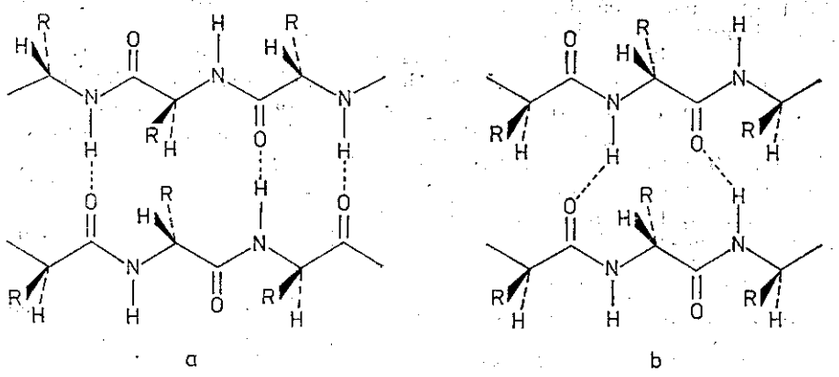
un aminoacid la altul), legați de acest carbon, sînt orientați în spațiu de o parte și de cealaltă a planului catenei poliamidice.



b. *Structura secundară.* Atomul de hidrogen legat de atomul de azot amidic formează legături de hidrogen N—H···O=C intramoleculare (între două porțiuni ale aceleiași catene) sau intermoleculare (între catene diferite), care determină ceea ce se numește structura secundară a unei peptide sau proteine.

Studii de raze X ale unor peptide și proteine au scos în evidență că macromoleculele polipeptidice nu au o formă extinsă, ci adoptă forme încrețite (plisate) sau spiralate (elice α) (L. Pauling și Corey, 1951—1953).

Keratina, proteina fibroasă din firul de păr, are în stare normală, încrețită (α-keratina), un spectru de raze X diferit de spectrul β-keratinei, din firul de păr extins (după tratare cu apă și alungire pînă la 100%). În spectrul β-keratinei catenele polipeptidice orientate paralel în același sens sînt unite prin legături de hidrogen și sînt puțin încrețite. Grupele R ale aminoacizilor, toți cu configurație L, ies alternativ din planul ondulat al catenei polipeptidice, de o parte și de alta a acestuia (fig. 33.3).



a b

Fig. 33.3. — Structura β-keratinei:
a. straturi paralele, *b.* straturi încrețite.

Structura α-keratinei este diferită de cea a β-keratinei prin faptul că macromolecula polipeptidică este încolăcită în formă de spirală sau elice, numită de Pauling și Corey, elice α (fig. 33.4). În elicea α (cu aspectul unui șurub de dreapta, din cauza configurației L a aminoacizilor componenți) resturile R sînt orientate spre exteriorul elicei iar grupările peptidice, plane, sînt astfel aranjate ca să permită formarea de legături de

hidrogen între spirele elicei, legături de hidrogen care conferă stabilitatea întregii construcții. Elicea poate fi comparată cu o scară în spirală în care fiecare treaptă corespunde unui rest de aminoacid. Înălțimea unei trepte este de 1,5 Å, distanța între spire este de 5,4 Å. Într-o spiră intră

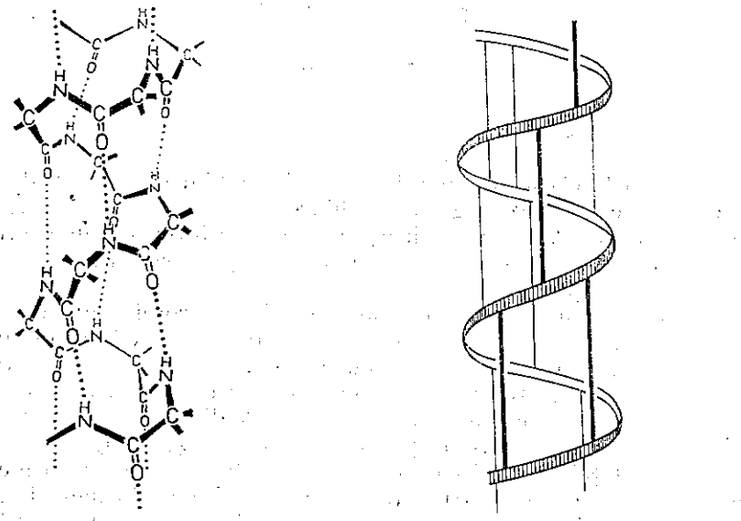
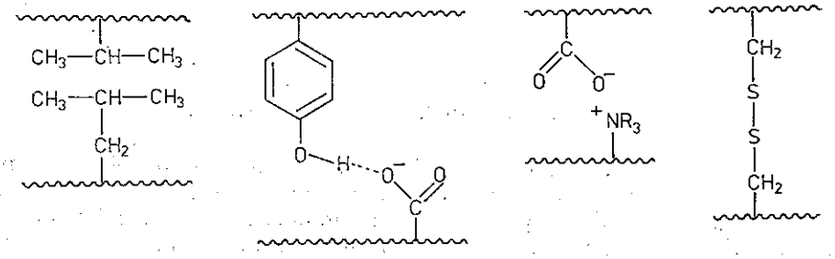


Fig. 33.4. — Elice α în proteine.

3,6 trepte, astfel că după 18 trepte se găsește un rest de aminoacid în aceeași poziție cu cel de la care s-a pornit.

c. *Structuri terțiare.* Într-o elice cu catenă mai lungă se stabilesc și legături slabe între resturile R ale aminoacizilor. Aceste legături determină ceea ce se numește structura terțiară a peptidei sau a proteinei, provocînd încolăciri menținute relativ rigid după o anumită ordine. Legăturile care determină structurile terțiare pot fi legături van der Waals (între resturile alchil), legături de hidrogen între grupe COOH ale aminoacizilor dicarboxilici, legături covalente S—S (formate prin unirea oxidativă a două grupe —SH din cisteină) și atracții electrostatice (electrovalențe) între grupe $\overset{+}{N}H_3$ și COO^-.



d. *Structura cuaternară.* Prin asocierea mai multor structuri terțiare rezultă agregate complexe formate din mai multe tipuri de elice α, uneori combinate și cu alte molecule.

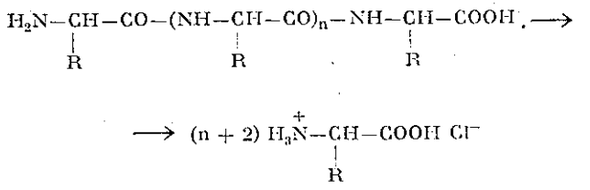
Structura cuaternară reprezintă conformațiile rezultate prin asocierea intermoleculară a mai multor elice α diferite. În structurile cuaternare (și terțiare) se includ, de obicei, și molecule diferite structural de proteine. Aceste componente neproteinice se numesc grupe prostetice (v. § 33.2.1).

Structura primară, secundară, terțiară și cuaternară a proteinelor determină diferențele atît de mari în funcțiunile fiziologice ale acestei clase de compuși (v. § 33.2.5).

e. *Metode analitice pentru stabilirea structurii primare.*

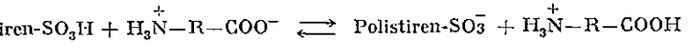
Un prim aspect se referă la determinarea cantitativă a aminoacizilor componenți. Cel de-al doilea aspect vizează determinarea ordinii de succesiune a celor aprox. 20 de aminoacizi naturali care intră în compoziția proteinelor sau a polipeptidelor.

Determinarea aminoacizilor componenți. Prin hidroliza unei proteine, la încălzire cu HCl 6N, la 100—120°, 24 de ore, se obține amestecul aminoacizilor componenți, sub formă de clorhidrați. Hidroliza alcalină (cu NaOH 2N la 100°, 2 ore) prezintă dezavantajul că racemizează unii aminoacizi iar alții sînt degradați (arginina, cisteina, serina, triptofanul).



Pentru identificarea și determinarea cantitativă a aminoacizilor formați prin hidroliza proteinelor se utilizează metode cromatografice combinate cu metode spectrofotometrice.

Cromatografia pe schimbători de ioni, ca de ex. rășini de polistiren sulfonat, are la bază reacția dintre amfionul aminoacidului și grupele sulfonice de pe suprafața rășinii.



Aminoacizii sînt reținuți mai slab sau mai puternic în funcție de bazicitatea lor relativă (v. tabela 33.3 și figura 33.5). Eluarea se face cu soluții tampon cu *pH* crescînd progresiv. Eluatul este tratat cu ninhidrină (v. § 33.1.5.F) care dă o colorație intensă (λ_{max} 570 nm). Aminoacidul deplasat cu o anumită cantitate de eluent, comparat cu un etalon, este dozat automat prin intensitatea culorii, spectrofotometric.

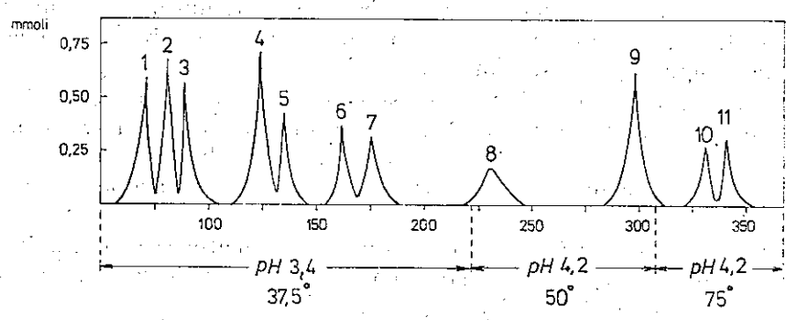


Fig. 33.5. — Cromatograma unui amestec de aminoacizi.

1. Acid asparagic; 2. Treonină; 3. Serină; 4. Acid glutamic, 5. Prolină; 6. Glicină; 7. Alanină; 8. Valină; 9. Leucină; 10. Tirosină; 11. Fenilalanină.

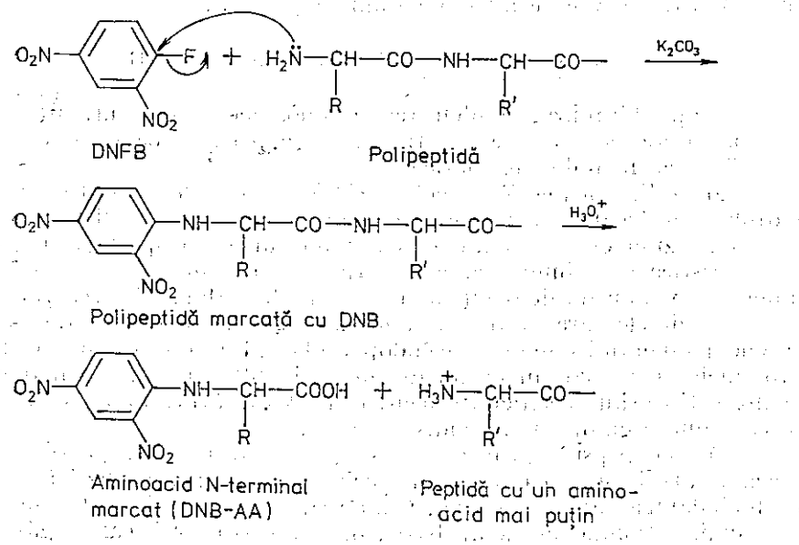
O altă metodă, mult utilizată, este cromatografia pe hîrtie. În această metodă, soluția de aminoacid se depune pe colțul unei foi de hîrtie de filtru. Se elucează apoi cu un dizolvant organic saturat cu apă. Aminoacizii migrează cu viteze diferite. Ei se pun în evidență prin colorare cu ninhidrină; intensitatea culorii fiecărei pete (corespunzînd unui aminoacid) se măsoară spectrofotometric, determinîndu-se astfel cantitativ fiecare aminoacid.

Determinarea ordinii de succesiune a aminoacizilor din catena polipeptidică. Una din problemele deosebit de dificile ale cercetării polipeptidelor și anume stabilirea ordinii în care se succed aminoacizii în catenă a fost abordată pe numeroase căi. Vor fi discutate numai principiile utilizării unor metode chimice și a unor metode biochimice care au dus la stabilirea structurilor unor peptide naturale cu acțiune fiziologică hormonală, ca oxitocina (9 aminoacizi), vasopresina (7) (du Vigneaud, 1955), a polipeptidei insulina (51) (F. Sanger, 1952) și a proteinei enzimei proteinice ribonucleaza (124 aminoacizi) (Moore și Stein, 1960).

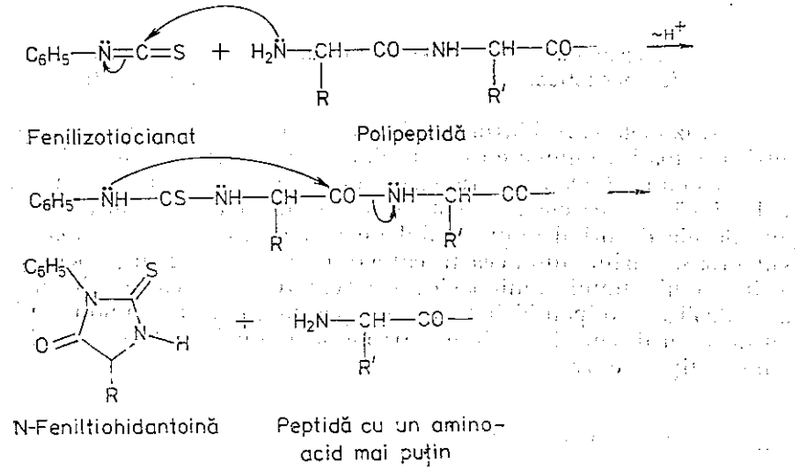
Metoda grupelor marginale. Principiul metodei constă în tratarea peptidei cu un reactiv specific grupei NH_2 cu care aminoacidul N-terminal formează o combinație stabilă. După reacțiile de hidroliză ulterioare se identifică aminoacidul N-terminal astfel substituit. În mod analog se poate proceda și pentru un aminoacid C-terminal, desigur utilizînd alt reactiv. Se pot astfel desprinde treptat și identifica pe rînd aminoacizii componenți în ordinea în care se află în catena polipeptidică.

Identificarea aminoacizior N-terminali. Metoda F. Sanger (1949) utilizează ca reactiv 2,4-dinitrofluorbenzenul (DNFB). Acesta conține atomul de fluor reactiv (din cauza grupelor nitro din pozițiile 2,4), capabil să dea substituție nucleofilă cu o grupă, aminică (v. SN aromatice, § 17.7.3). Peptida astfel marcată, este supusă hidrolizei iar aminoacidul

marcat (DNB-AA), stabil la hidroliză și colorat galben, este identificat spectroscopic.



Metoda P. Edmann (1949) utilizează ca reactiv pentru marcarea aminoacidului marginal fenilizotiocianat. Acesta formează cu grupa NH_2 un derivat de fenil tiouree; la tratare cu acid clorhidric aminoacidul N-terminal se separă sub forma de feniltiohidantoină, care se identifică cromatografic prin comparare cu un etalon.



În ambele metode restul catenei polipeptidice nu este hidrolizat (prin alegerea condițiilor de hidroliză) și, după detașarea primului rest de aminoacid, operația se repetă.

Identificarea aminoacidului C-terminal are la bază transformarea grupei COOH în ester metilic și reducerea grupei ester la gruparea CH_2OH, cu $LiBH_4$ (reactiv care nu reduce amide și acizi).

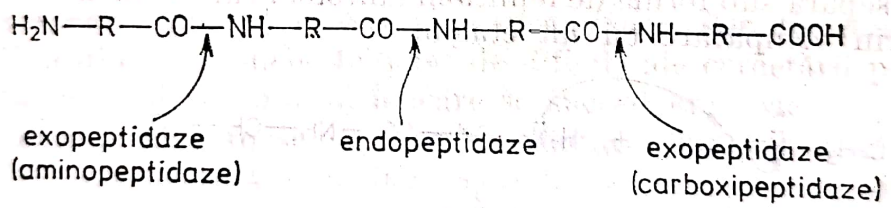
$$R-COOH \longrightarrow R-COOCH_3 \longrightarrow R-CH_2OH$$

După hidroliză se identifică aminoalcoolul prezent. Metoda este mai puțin eficace, de aceea pentru identificarea aminoacizilor C-terminali se utilizează metode enzimatice.

Hidroliza enzimatică a polipeptidelor și a proteinelor. Enzimele care hidrolizează legături peptidice se numesc peptidaze. Există un număr mare de enzime de acest fel, fiecare avînd o funcțiune specifică, proprietate caracteristică a acțiunii enzimatice. În cele ce urmează vor fi specificate numai cîteva, cu rol deosebit în cercetările de stabiliri de structură.

Enzimele care hidrolizează numai legături peptidice din interiorul catenei polipeptidice se numesc endopeptidaze. Ele sînt utile pentru ruperea proteinelor mai mari în fragmente de polipeptide mai mici, mai ușor de analizat. Unele au specificitate pentru ruperea legăturii amidice din vecinătatea unui anumit aminoacid.

Astfel, pepsina (o enzimă care se găsește în sucul gastric) hidrolizează legături peptidice aflate în vecinătatea grupei aminice a unui rest de fenilalanină sau de tirosină. Chimotripsina (o enzimă din sucul pancreasului, acționînd în mediu bazic, în intestin) hidrolizează legături peptidice la marginea carboxilică a unui rest de fenilalanină sau tirosină. Tripsina (enzimă a sucului pancreatic) hidrolizează legături peptidice de la marginea carboxilică a lisinei și a argininei.



Enzimele care hidrolizează legături de la marginea catenei (aminoacizi terminali) se numesc exopeptidaze. Aceste enzime au și ele o specificitate absolută. Carboxipeptidazele hidrolizează legături de la marginea carboxilică a catenei, desprinzînd aminoacidul C-terminal. Aminopeptidazele desprind aminoacidul de la marginea N-terminală a catenei. Numeroase enzime din această categorie au și specificitate pentru legături vecine unui anumit aminoacid. De remarcat este că peptidazele eficace în hidroliza polipeptidelor (carboxipeptidaze sau aminopeptidaze) nu hidrolizează dipeptidele (sintetice); acestea sînt hidrolizate de alte enzime numite dipeptidaze.

33.2.3. METODE DE SINTEZĂ

Construirea unei catene polipeptidice formate dintr-o succesiune de aminoacizi diferiți are loc în etape. Deoarece aminoacizii au două grupe funcționale reactive care pot reacționa între ele intrînd în competiție cu

grupări echivalente dintr-un nou aminoacid cu care se face condensarea, producînd reacţii secundare nedorite, în sintezele de peptide se porneşte întotdeauna de la un aminoacid cu una din grupările funcţionale blocate, asigurînd astfel reacţia grupei neblocate numai cu gruparea reactivă a aminoacidului cu care se doreşte să se facă condensarea.

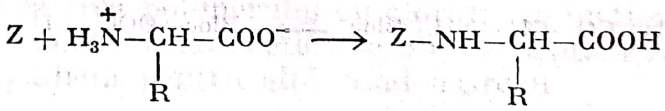
Alegerea agenţilor de blocare se face în aşa fel ca îndepărtarea lor, la sfîrşitul sintezei să se facă în condiţii care nu afectează legătura peptidică creată între aminoacizii care s-au condensat între ei.

Pentru blocarea grupei aminice se utilizează cloroformiatul de benzil (metoda carbobenzoxilării, v. § 33.1.5.B.b) sau terţ-butoxicarbonilazida (metoda butoxicarbonilării, v. § 33.1.5.B.c) care dau rezultatele cele mai bune. În aminoacidul N-blocat, grupa COOH este apoi transformată într-un derivat funcţional reactiv care reacţionează cu gruparea aminică (neblocată) a aminoacidului cu care se face condensarea. În peptida astfel formată, grupa carboxil este din nou transformată în derivatul funcţional reactiv şi se face apoi condensarea cu un alt aminoacid. Se adaugă astfel succesiv aminoacizii în ordinea dorită. În etapa finală se face deblocarea grupei aminice din aminoacidul N-terminal prin metodele descrise înainte (care diferă în funcţie de agentul de blocare folosit).

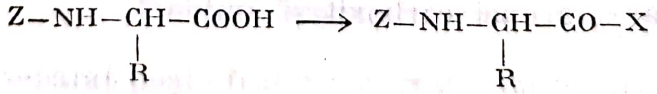
Pentru etapa de transformare a grupei carboxil într-un derivat funcţional reactiv (activarea grupei carboxil) se foloseşte, în sintezele moderne, diciclohexilcarbodiimida (DCC) (v. § 33.1.5.C.e) sau carbonildiimidazolul (v. § 24.3.E.c). Aceşti reactivi prezintă marele avantaj că reacţia de condensare cu aminoacidul are loc fără izolarea intermediarului reactiv şi decurge cu randament mare, la temperatură joasă.

Etapele unei sinteze decurgînd prin blocarea iniţială a grupei NH_2 pot fi astfel prezentate schematic:

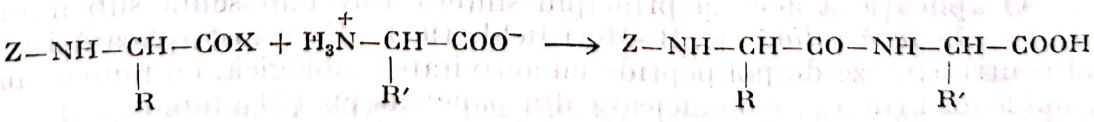
1. Reacţia de blocare a grupei amino cu un agent de acilare (Cbz sau Boc, notat cu litera Z în formule).



2. Activarea grupei carboxil (prin transformare în clorură acidă sau prin tratare cu DCC sau carbonildiimidazol)

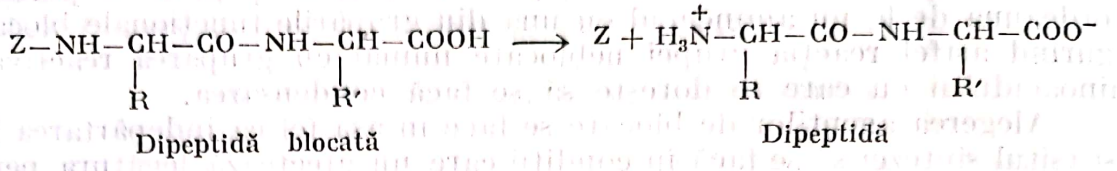


3. Condensarea aminoacidului blocat la grupa NH_2 şi activat la grupa COOH, cu un alt aminoacid cu grupa NH_2 neblocată



Repetarea reacţiei 2 şi 3 pînă la adăugarea tuturor aminoacizilor.

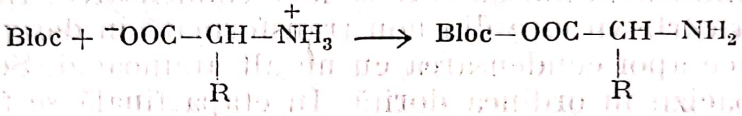
4. Deblocarea catenei peptidice de agentul de blocare Z



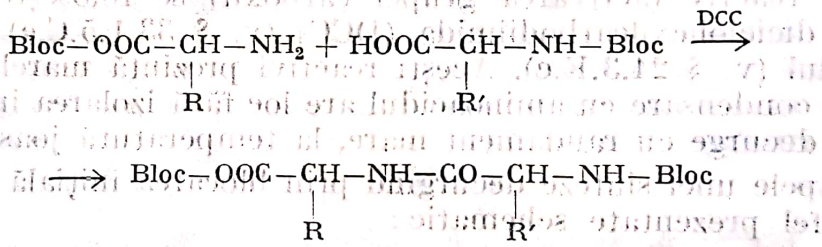
Metodele de eliminare ale agenţilor de blocare au fost descrise la § 33.1.5.

Metodele bazate pe blocarea iniţială a grupei carboxil (aminoacid C-terminal) au următoarele etape :

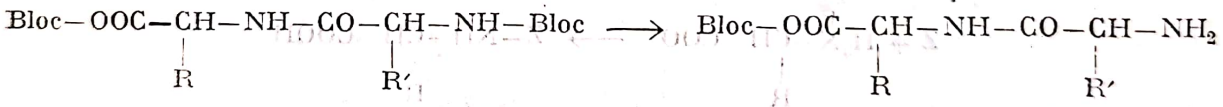
1. Blocarea grupei COOH prin esterificare



2. Condensarea aminoacidului C-blocat cu un aminoacid N-blocat în prezenţă de DCC

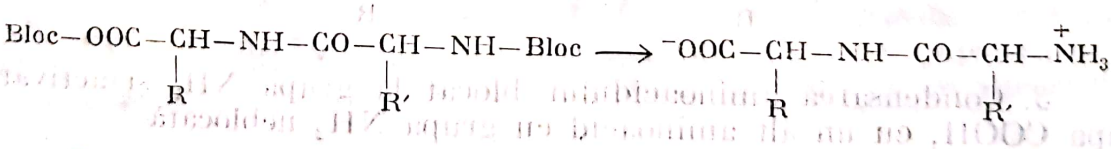


3. Deblocarea grupei NH_2



Condensarea cu un nou aminoacid N-blocat şi repetarea reacţiei de deblocare a grupei aminice pînă cînd se ataşează numărul de aminoacizi ai peptidei în ordinea stabilită.

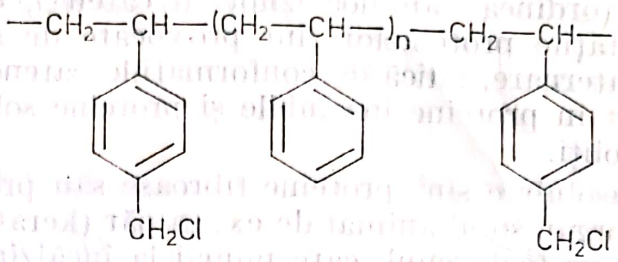
4. Deblocarea grupei carboxil şi amino



O aplicaţie a acestui principiu sintetic este cunoscută sub numele de *sinteza în fază solidă* (R. B. Merrifield, 1963). Ea a fost aplicată industrial pentru sinteze de polipeptide cu activitate fiziologică, cu număr mare de aminoacizi (de ex. ribonucleaza din pancreas cu 124 aminoacizi).

Metoda Merrifield utilizează ca agent de blocare al grupei carboxil, polistiren clorometilat.

Clorometilarea se face prin agitarea rășinii cu clormetileter în prezență de $SnCl_4$, drept catalizator.



Polimer clorometilat

Polimerul clorometilat este tratat cu o soluție a sării de sodiu a aminoacidului care se fixează, sub formă de ester benzilic, pe polimerul solid.

$$\text{Polimer}-CH_2Cl + {}^{-}OOC-R-NH_2 \longrightarrow \text{Polimer}-CH_2-OOC-R-NH_2$$

Aminoacid C-terminal blocat

Polimerul filtrat este tratat cu soluția unui aminoacid N-blocat cu gruparea terț-butoxicarbonil (Boc) în prezență de diciclohexilcarbodiimidă; are loc condensarea cu formarea peptidei blocate la azotul aminic și fixată, prin grupa carboxil, pe polimerul solid.

$$\text{Polimer}-CH_2-OOC-R-NH_2 + HOOC-R'-NH-Boc + C_6H_{11}-N=C=N-C_6H_{11} \longrightarrow$$

$$\text{Polimer}-CH_2-OOC-R-NH-CO-R'-NH-Boc + C_6H_{11}-NH-CO-NH-C_6H_{11}$$

Peptidă C și N-blocată

După filtrarea solidului polimer—peptidă-blocată se deblochează grupa NH_2 prin spălarea polimerului cu clorură de metilen conținînd cantități catalitice de acid trifluoracetic; se obține peptida fixată pe polimer avînd grupa NH_2 liberă pentru altă condensare.

$$\text{Polimer}-CH_2-OOC-R-NH-CO-R'-NH-Boc \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \text{Polimer}-CH_2-OOC-R-NH-CO-R'-NH_2$$

Peptidă C-blocată pe polimer

Polimerul separat poate fi din nou tratat cu un aminoacid N-blocat și procesul se poate repeta pînă la formarea catenei polipeptidice dorite.

Desprinderea polipeptidei de pe polimer se face prin tratare cu acid fluorhidric anhidru care nu scindează legăturile peptidice.

33.2.4. PROPRIETĂȚI

Peptidele inferioare au proprietăți asemănătoare cu aminoacizii. Majoritatea acestor peptide sînt ușor solubile în apă, insolubile în alcool. Peptidele au caracter amfoter, ca și aminoacizii.

Polipeptidele şi proteinele au proprietăţi fizice şi comportare chimică dependentă de structura lor. În afară de diferenţele rezultate din structura primară (ordinea aminoacizilor în catenă), diferenţe mari în ce priveşte proprietăţile proteinelor sînt provocate de structurile secundare, terţiare şi cuaternare, adică de conformaţiile catenelor. În linii mari proteinele se împart în proteine insolubile şi proteine solubile în apă sau n soluţii de electroliţi.

Proteinele insolubile sînt proteine fibroase sau proteine de schelet. Ele apar numai în organismul animal de ex. în păr (keratine), în tendoane şi ţesuturi conjunctive (colagenul, care numai la încălzire îndelungată cu apă trece în gelatină, elastina din tendoane care nu se hidrolizează), în fibrele de mătase naturală (fibroina, produsă de viermele de mătase, *Bombix mori*) etc. Proteinele fibroase nu sînt hidrolizate de enzimele digestiei şi nu au valoare nutritivă.

În majoritatea proteinelor fibroase există punţi S—S. Numai după ruperea acestor punţi (oxidativ sau reductiv) proteina poate fi hidrolizată de enzimele proteolitice.

Spectrul de raze X al keratinelor a fost discutat înainte (§ 33.2.2).

Proteinele solubile se împart în albumine (solubile în apă) şi globuline (solubile în soluţii de electroliţi). Marea majoritate a proteinelor solubile au funcţii fiziologice importante (v. § 33.2.5)

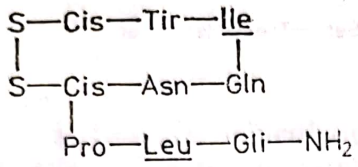
Denaturarea proteinelor. Proteinele globulare au structuri terţiare şi cuaternare bine definite datorită legăturilor de hidrogen sau altor interacţii (v. § 33.2.2) stabilite între catenele spiralate de elice α. Se numeşte *denaturare* modificarea acestor structuri cuaternare şi terţiare din proteina nativă care au loc sub influenţa căldurii sau la modificarea *pH*-ului (prin adăugare de acizi, baze sau anumite săruri). Există denaturări ireversibile (de ex. transformarea albuminei din albuşul de ou, la încălzire, într-o proteină fibroasă, insolubilă); în acest caz are loc, probabil, şi o desfăşurare a elicei α şi unirea catenelor între ele prin legături intermoleculare. Proteinele cu activitate fiziologică pierd activitatea lor prin denaturare (de ex. enzimele, hormonii, anticorpii). Există cazuri în care modificările conformaţionale nu sînt prea profunde şi la refacerea *pH*-ului proteina denaturată poate reveni la starea iniţială. În acest caz reapare şi activitatea fiziologică (fenomen de *renaturare*).

33.2.5. PEPTIDE, PROTEINE ŞI PROTEIDE CU ACTIVITATE FIZIOLOGICĂ

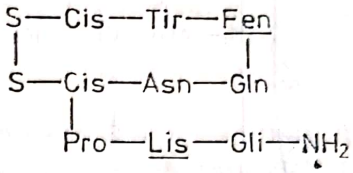
Din clasa peptidelor, proteinelor şi proteidelor fac parte numeroşi compuşi cu importanţă vitală în fenomenele legate de funcţionarea normală a organismelor vii. De asemenea, multe substanţe toxice produse de plante şi animale, germeni de boli sau substanţe de apărare ale organismului împotriva lor fac parte din aceste clase. Vor fi menţionate numai cîteva exemple.

Hormoni polipeptidici. Oxitocina şi vasopresina, doi hormoni izolaţi din lobul posterior al glandei hipofize, care reglează tensiunea arterială prin inhibarea diurezei, contracţia uterului etc., au fost izolaţi de Craig (1949) şi au fost obţinuţi sintetic de du Vigneaud (1955).

Oxitocina este o octapeptidă (dacă se consideră cele două resturi de cisteină ca o moleculă de cistină) sau o nonapeptidă, dacă se ține seama de cele două molecule de cisteină.



Oxitocină

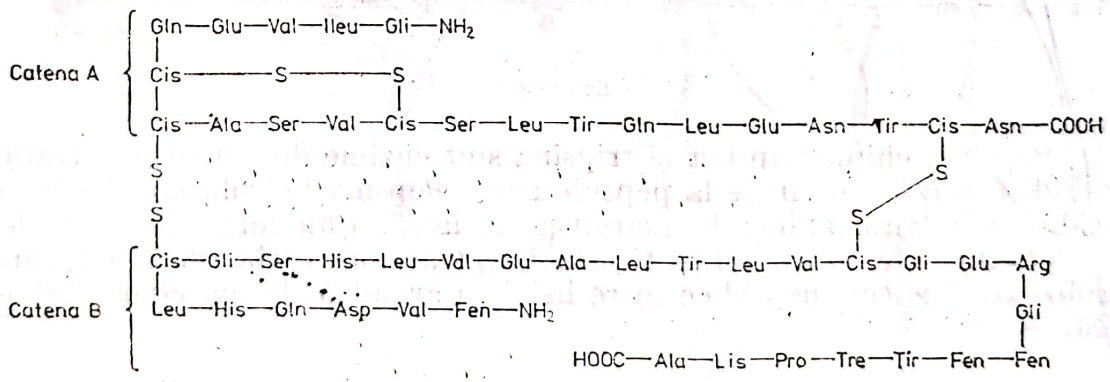


Vasopresină

Vasopresina, din hipofiza de porc, diferă de oxitocină prin înlocuirea restului de izoleucină cu fenilalanină și a restului de leucină din catenă, cu lisină.

Insulina, hormonul secretat de pancreas (capsulele lui Langerhans), reglează concentrația constantă a glucozei în sînge (0,1—0,15‰). Defecțiuni în sinteza insulinei, în boala numită diabet, duc la creșterea glucozei în sînge (hiperglicemie) care se corectează medical prin administrare de insulină.

Insulina este formată din două catene polipeptidice: catena A (cu 21 aminoacizi) și catena B (cu 30 aminoacizi); cele două catene sînt unite prin punți S—S din resturi de cisteină.



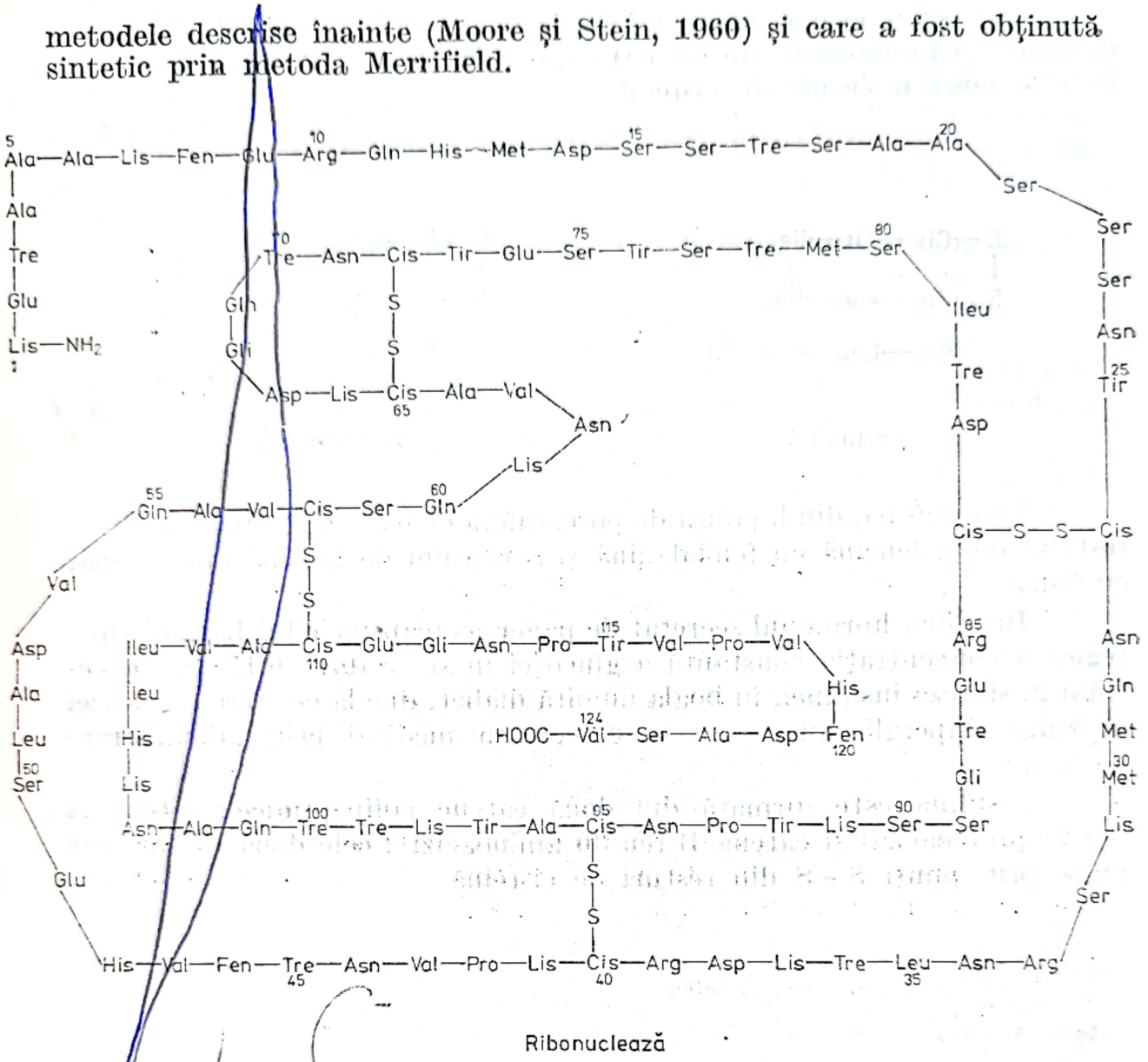
Insulină de bou

Proteine cu rol de enzime. Enzimele care conferă specificitate reacțiilor pe care le catalizează sînt proteine. Ele acționează independent (enzimele proteinice) sau împreună cu coenzime (neproteice).

Ribonucleaza, enzima care hidrolizează acidul ribonucleic, este formată din 124 aminoacizi a căror succesiune a fost determinată prin

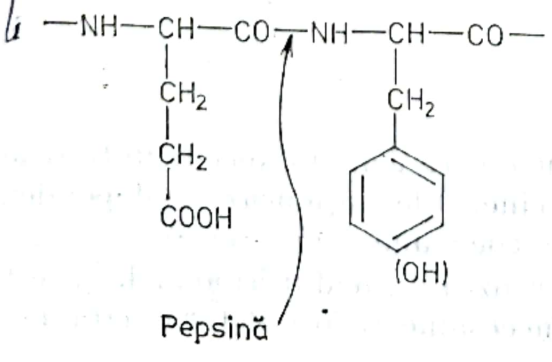
Scanned with OKEN Scanner

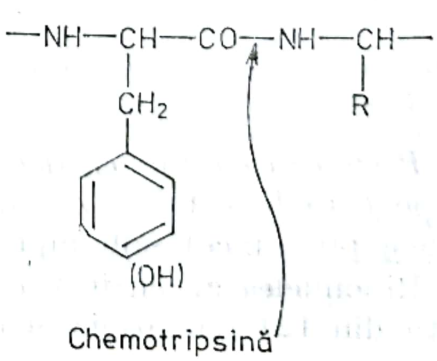
metodele descrise înainte (Moore şi Stein, 1960) şi care a fost obţinută sintetic prin metoda Merrifield.



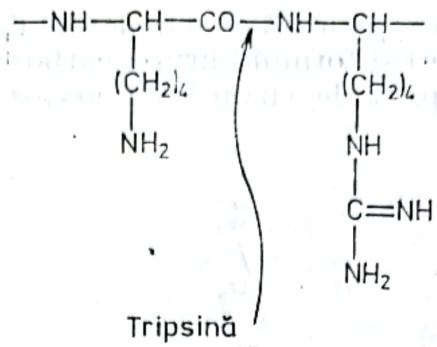
Ribonuclează

Pepsina, chimiotripsina şi tripsina sînt enzime din sucul pancreatic care hidrolizează proteinele la peptide mari. Pepsina hidrolizează legături peptidice ale fenilalaninei la marginea aminică. Chimiotripsina hidrolizează legăturile fenilalaninei (şi tirosinei) la marginea carboxilică. Tripsina hidrolizează legături peptidice între lisină şi arginină, la marginea carboxilică.



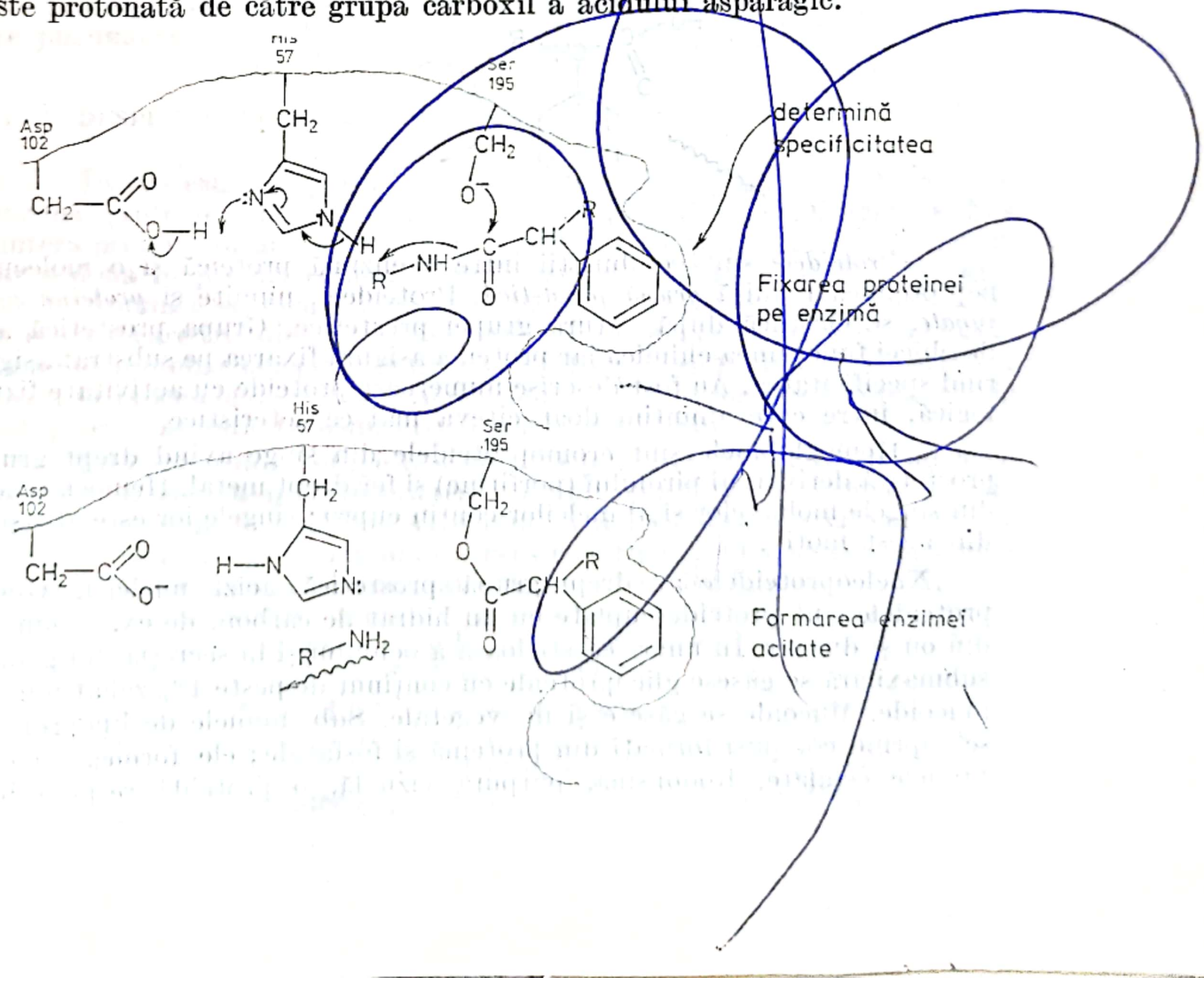


Scanned with OKEN Scanner

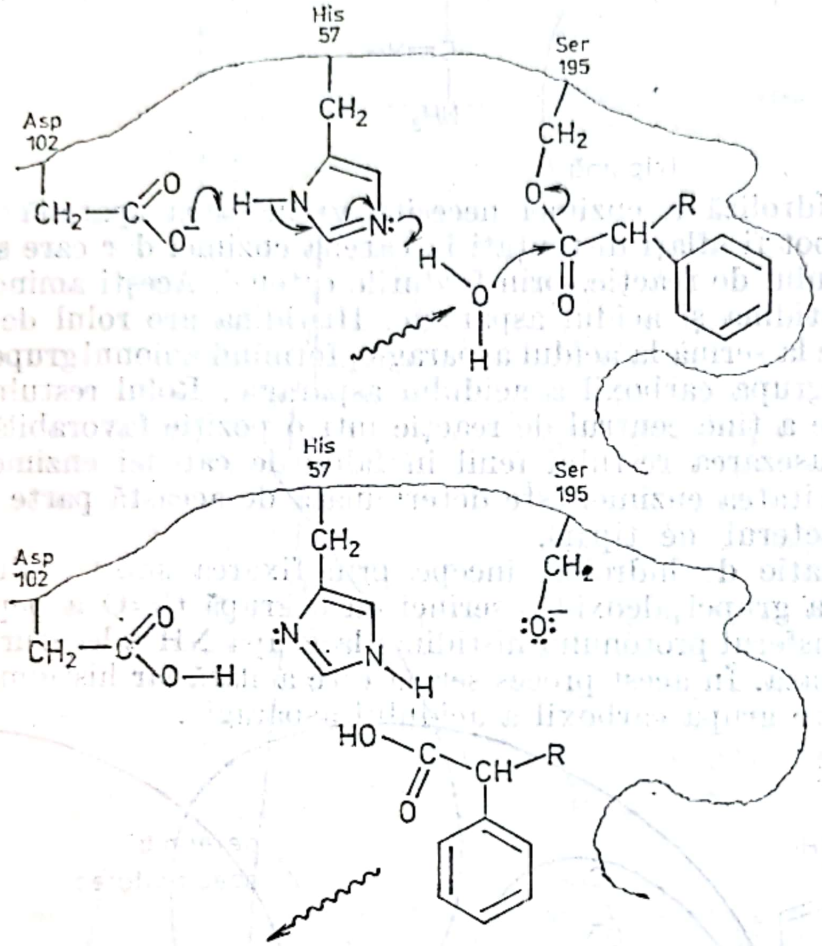


Acțiunea de hidroliză a enzimei necesită vecinătatea spațială a trei aminoacizi, care pot fi aflați distanțați în catena enzimei dar care se apropie în jurul centrului de reacție, prin faldurile catenei. Acești aminoacizi sînt: serina, histidina și acidul asparagic. Histidina are rolul de a transfera un proton de la serină la acidul asparagic, formînd anionul grupei hidroxil al serinei și grupa carboxil a acidului asparagic. Rolul restului de fenilalanină este de a ține centrul de reacție într-o poziție favorabilă, situație realizată de așezarea restului fenil în faldurile catenei enzimei ca într-o nișe. Specificitatea enzimei este determinată de această parte a catenei enzimei (caracterul de tipar).

Procesul enzimatic de hidroliză începe prin fixarea substratului pe enzimă prin reacția grupei alcoxid a serinei cu o grupă C=O a peptidei, simultan cu transferul protonului histidinei la grupa NH a legăturii amidice care reacționează. În acest proces serina este acilată iar histidina este protonată de către grupa carboxil a acidului asparagic.



Enzima acilată reacţionează cu o moleculă de apă regenerînd enzima (grupa hidroxil a serinei) şi formînd grupa carboxil a restului de fenilalanină; substratul se separă de enzimă iar aceasta începe un nou ciclu.



Proteidele sînt combinaţii între o enzimă proteică şi o moleculă neproteinică numită *grupă prostetică*. Proteidele, numite şi *proteine conjugate*, se clasifică după natura grupei prostetice. Grupa prostetică are de obicei funcţiunea chimică iar proteina asigură fixarea pe substrat asigurînd specificitatea. Au fost descrise numeroase proteide cu activitate fiziologică, între care amintim doar cîteva mai caracteristice.

Hemoglobinele sînt cromoproteidele din sînge avînd drept grupă prostetică derivaţi ai pirolului (porfirine) şi fer drept metal. Hemocianinele din sîngele moluştelor şi al melcilor conţin cupru; sîngele lor este albastru din acest motiv.

Nucleoproteidele au drept grupă prostetică acizi nucleici. Glicoproteidele sînt proteide cuplate cu un hidrat de carbon, de ex. albumina din ou şi din ser. În umoarea sticloasă a ochiului şi în secreţia din glanda submaxilară se găsesc glicoproteide cu conţinut de peste 4% zahar numite mucoide. Mucoide se găsesc şi în vegetale. Sub numele de lipoproteide se cuprind compuşi formaţi din proteină şi fosfatide; ele formează membranele celulare. Rodopsina, purpura vizuală, o proteidă responsabilă

Scanned with OKEN Scanner

în fenomenul vederii, este formată din 11-*cis*-retinal (grupă prostetică) și o proteină, opsina (v. § 35.3.c).

Proteidele care conțin fosfor se numesc fosfoproteide; un exemplu este caseina din lapte.

Virusuri. Germenii patogeni ai multor boli infecțioase fac parte din clasa riboproteidelor cu greutăți moleculare enorme. Acidul ribonucleic are rolul de a asigura înmulțirea moleculelor. Deși virusurile pot fi obținute în stare cristalizată ca substanțe definite, ele au proprietățile ființelor vii (înmulțirea celulară). Între virusuri se numără virusul poliomielitei, pojarului, variolei, turbării, guturaiului etc. Virusul mozaicului tutunului, din regnul vegetal, a fost deosebit de bine studiat și succesiunea de 158 de aminoacizi ai proteinei a fost determinată.

Antigeni și anticorpi. Proteinele produse de bacterii sau provenite din virusuri (toxine) introduse în organismul animal determină formarea de proteine de apărare numite *anticorpi*. Proteinele care determină formarea de anticorpi se numesc *antigeni*. Fiecare antigen determină formarea unui anticorp specific care precipită numai cu antigenul pentru care a fost sintetizat de organism. Specificitatea anticorpilor este determinată de structura lor. Anticorpii determinați de un anumit antigen se formează un timp mai îndelungat; astfel se explică imunitatea dobîndită de organism față de unele infecții, chiar după ce acțiunea lor directă încetează. Formarea de anticorpi în scop de imunizare se practică în medicină prin utilizarea de vaccinuri.

Există antigeni și cu structură de polizaharide, de ex. cel produs de pneumococ.

33.2.6. DESPRE BIOSINTEZA PROTEINELOR

În procesul complex al biosintezei proteinelor iau parte numeroase enzime (proteine sau proteide) dar rolul esențial îl au acizii nucleici. Biosinteza proteinelor are două etape: o etapă se petrece în nucleele celulelor iar a doua în plasma celulară (în citoplasmă). Nucleele celulelor conțin ADN. Anumite segmente ale elicei duble de ADN, numite *gene*, conțin informații care trebuie transmise în citoplasmă pentru a dirija sinteza unei anumite proteine sau peptide de către acizii nucleici ARN, care participă direct la procesele de sinteză. Aceste informații, cunoscute sub numele de *cod genetic*, asigură transmiterea caracterelor ereditare.

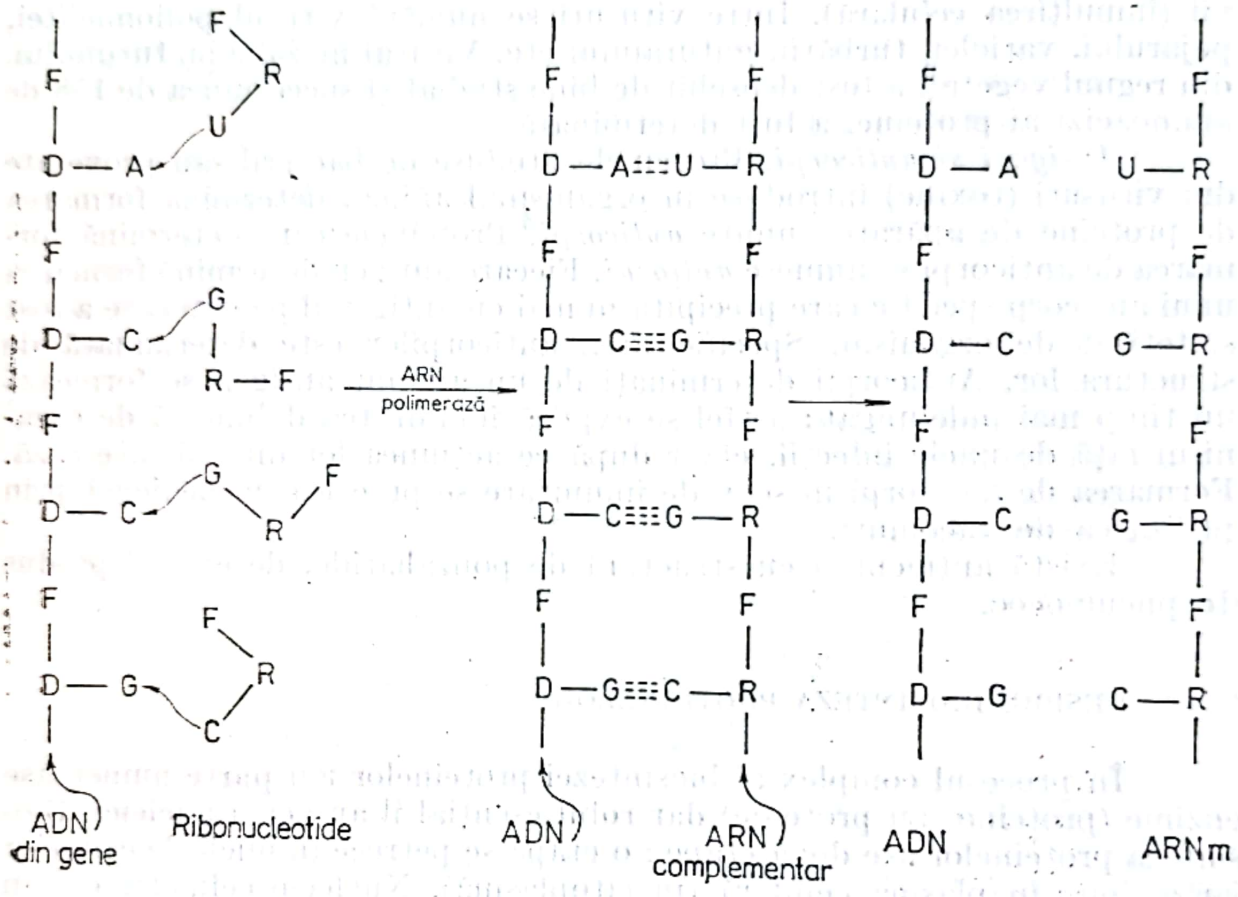
Se disting două etape distincte. O primă etapă are loc în nucleele celulelor și constă în transcrierea codului genetic de pe segmentele de ADN din gene pe o catenă de ARN numită *ARN mesager* (ARNm). ARN mesager trece în citoplasmă unde servește ca tipar pentru sinteza proteinei respective. La această sinteză iau parte mai multe feluri de ARN, care diferă prin compoziție, greutate moleculară, structură etc. și care se denumesc după funcțiile pe care le îndeplinesc în cursul sintezei ca *ARN ribosomal* (ARNr) și *ARN de transfer* (ARNt).

Sinteza acidului ARN mesager. O parte din elicea dublă ADN se desface pentru a expune o porțiune din secvențele de baze purinice și pirimidinice în exterior. Ribonucleotidele existente în nucleele celulelor se leagă de bazele purinice și pirimidinice cu care sînt compatibile de a for-

Scanned with OKEN Scanner

ma legături de hidrogen (v. § 32.4). S-a văzut înainte că acestea sînt: A—T, G—C în ADN şi A—U, G—C în ARN (A, adenină; G, guanină; C, citosină; U, uracil; T, timină).

Resturile de ribonucleotide se unesc între ele sub influenţa unei enzime (polimeraza ARN) formînd o catenă a cărei secvenţă de baze purinice şi pirimidinice corespunde perechii catenei din dubla elice a ADN care a servit ca model (fig. 33.6).



F, legătură de fosfat; D, desoxiriboză; R, riboză

Fig. 33.6. — Schema sintezei acidului ARN-mesager. Transcrierea codului de pe ADN pe ARN mesager.

ARN mesager se desprinde de ADN-ul model şi trece în citoplasmă.

Sinteza tiparului. ARN de transfer. În citoplasmă există ARN ribosomal legat de o proteină cu care formează ceea ce se numeşte un *ribosom*. ARN ribosomal are funcţiunea de a fixa, prin legături de hidrogen, catena de ARN mesager formînd, prin unirea a mai mulţi ribosomi un *polisom*. Polisomul serveşte ca tipar pentru sinteza de proteine. Ribosomii au mase moleculare de 0,5—1 milion; polisomii sînt grupări foarte mari şi prin ARN-ul mesager pe care îl conţin constituie sediul sintezei proteinelor.

Acizi ribonucleici cu mase moleculare mici, conţinînd un număr de aprox. 70—90 nucleotide, numiţi ARN de transfer (ARNt), au rolul de a transporta anumiţi aminoacizi spre anumite zone ale ARN-lui mesager fixat pe polisom (pentru fiecare aminoacid natural există un alt ARN

mesager). ARN de transfer are spirale duble ramificate (mai multe braţe), o ramificaţie avînd întotdeauna la capăt secvenţa a trei nucleotide conţinînd citosină-citosină-adenină. La acest rest de adenină se fixează aminoacidul printr-o legătură esterică, la grupa OH din poziţia 3′ a adenosinei terminale (fig. 33.7).

La capătul unei alte ramificaţii a ARN-ului de transfer se află o altă secvenţă specifică de baze, numită *anticodon*. Această secvenţă de trei baze participă la fixarea ARN-ului de transfer pe ARN-ul mesager. Ordinea după care sînt aduşi aminoacizii de către ARNt la ARNm depinde strict de secvenţele a trei baze din ARNm. Astfel de secvenţe de trei baze din ARNm transmit „mesajul" pentru sinteza unui anumit aminoacid. Porţiunea din mRNA, numită *codon*, trebuie să fie complimentară cu porţiunea din tRNA, numită *anticodon*.

Codul genetic. Secvenţele de cîte trei nucleotide care corespund sintezei unui aminoacid formează ceea ce se numeşte cod genetic. Deoarece ARNm a fost transcris de pe un ADN cu o anumită secvenţă de nucleotide această secvenţă se traduce prin sinteza unei proteine în care ordinea aminoacizilor componenţi este bine determinată.

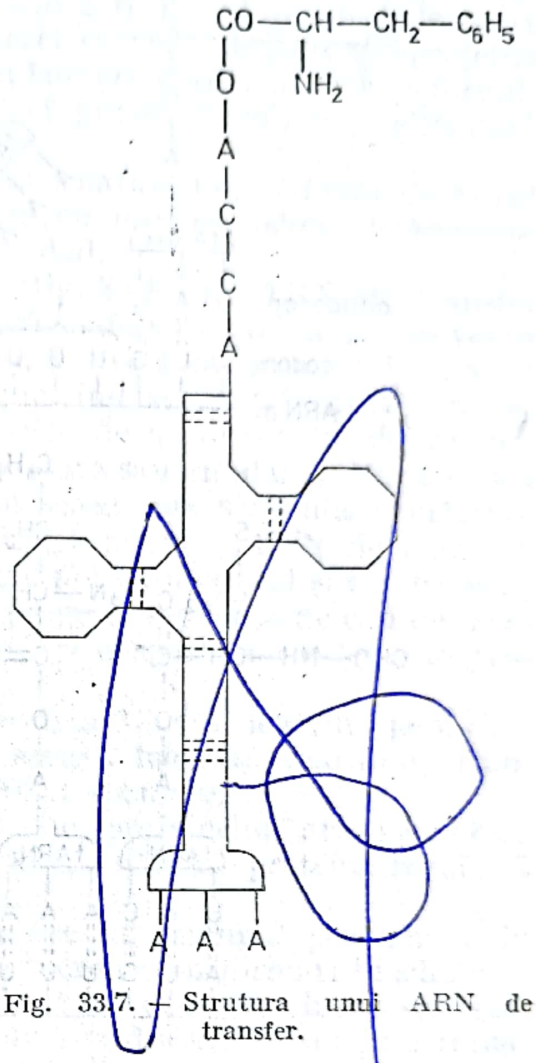


Fig. 33.7. — Strutura unui ARN de transfer.

Există 64 de posibilităţi de combinaţii între cele patru baze luate cîte trei astfel că celor 20 de aminoacizi le corespund fiecăruia mai mulţi codoni.

Tabela 33.4

Codul genetic pentru sinteza aminoacizilor

Aminoacid	Baze	Aminoacid	Baze
Alanină	GCA, GCC, GCG, GCU	Leucină	CUA, CUC, CUG, CUU, UUA, UUG
Arginină	AGA, AGG, CGA, CGG, CGC, CGU	Lisină	AAA, AAG
Asparagină	AAC, AAU,	Metionină	AUG
Cisteină	UGC, UGU	Prolină	CCA, CCC, CCG, CCU
Fenilalanină	UUU, UUC	Serină	AGC, AGU, UCA, UCG, UCC, UCU
Glutamină	CAA, CAG	Treonină	ACA, ACC, ACG, ACU
Acid glutamic	GAA, GAG	Tirosină	UAC, UAU
Glicocol	GGA, GGC, GGG, GGU	Triptofan	UGA, UGG
Histidină	CAC, CAU	Valină	GUA, GUG, GUC, GUU
Izoleucină	AUA, AUU, AUC	Start :	Formilmetionină, AUG
		Oprire :	UAA, UAG

Scanned with OKEN Scanner

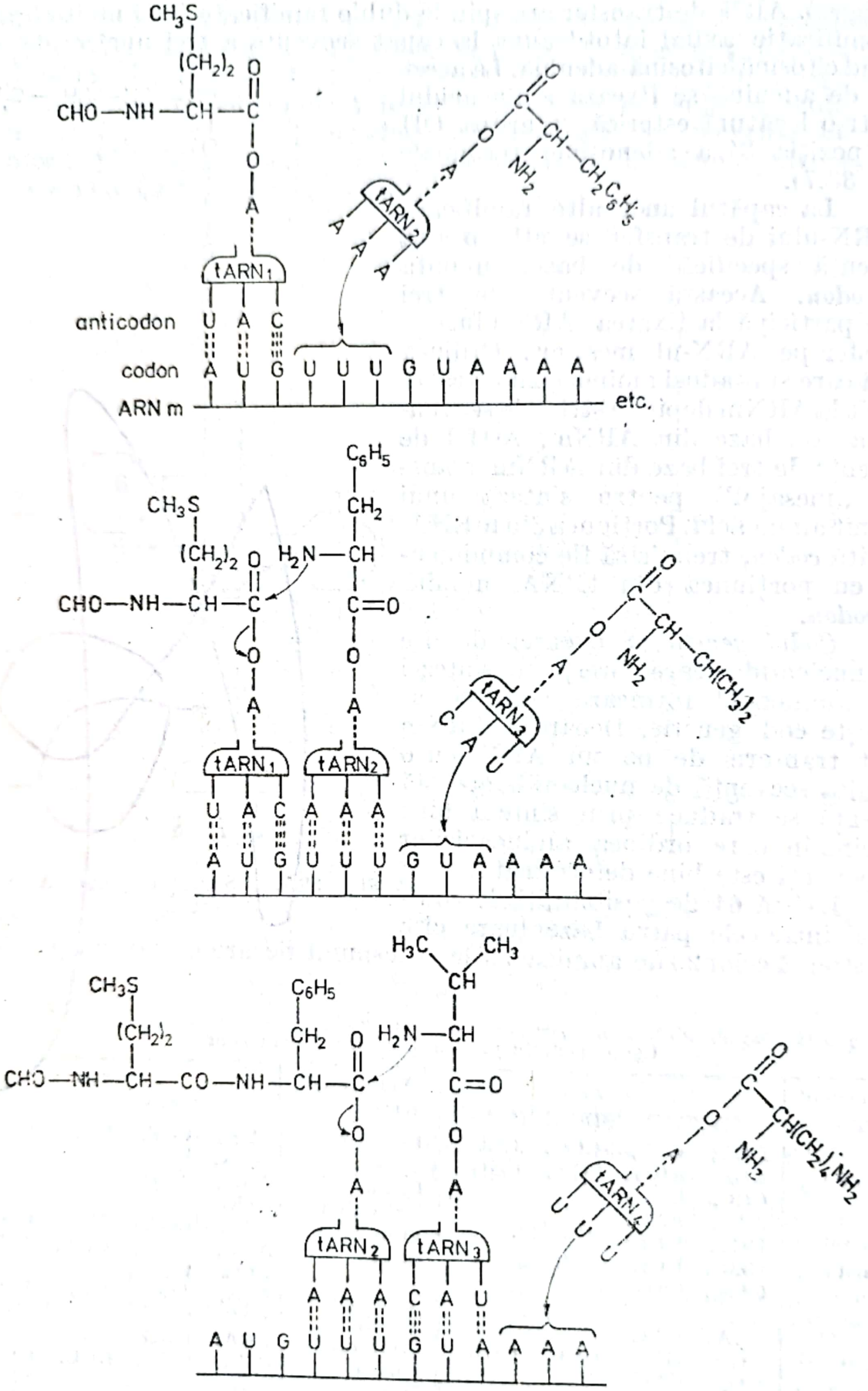


Fig. 33.8. — Schema sintezei unei proteine în ribosom.

Sinteza catenei unei polipeptide sau proteine are loc în etape succesive în ribosomul care poartă un ARN mesager. Pentru fiecare proteină sau polipeptidă există o secvență în ARNm care indică punctul de start și una pentru punctul de oprire al sintezei catenei, după care proteina se desprinde de pe ribosom. În proteine din bacterii startul are loc cu formilmetionină (cod AUG); la sfîrșitul sintezei grupa formil este eliminată enzimatic.

În citoplasmă există 20 de aminoacizi naturali esterificați de restul adenilic al unui ARN de transfer, fiecare cu un anticodon cu secvențe caracteristice, corespunzînd unui anumit cod.

În procesul de sinteză al proteinei (fig. 33.8), un ARN de transfer al unui aminoacid se fixează prin legătură codon-anticodon pe secvența de start a ARN-ului mesager din ribosom. După fixarea acestuia, un alt ARN de transfer, cu anticodonul corespunzînd secvenței următoare, se fixează alături. Urmează o reacție enzimatică de unire a celor doi aminoacizi legați de cei doi ARNt (enzimă de amidare sau amidază). După ce s-a format legătura amidică ribosomul se deplasează spre secvența următoare de codon a ARN-ului mesager. Acesta leagă un nou ARN de transfer, se formează o nouă legătură peptidică între noul aminoacid și catena existentă și procesele se repetă pînă cînd se ajunge la secvența de cod de încetare a sintezei. În această etapă ribosomul se desparte de catena de proteină și de ARN mesager.

Se apreciază că un ribosom poate crea 150 de legături peptidice pe minut. Dacă de-a lungul unui ARN mesager lucrează mai mulți ribosomi (în polisom) sinteza poate dura cîteva secunde.

Încreținea catenelor polipeptidice ale proteinelor are loc chiar înainte de terminarea sintezei întregii catene, astfel că proteina rezultată are deja structura sa secundară stabilită.

Procesul de sinteză al proteinelor are loc în mod permanent în organismele vii. Proteinele formate suferă mereu transformări biochimice, hidrolize sau degradări enzimatice, și trebuie înlocuite, iar în cursul creșterii trebuie sintetizate din aminoacizii proveniți din hrană sau prin transformarea biochimică a zaharurilor și a grăsimilor.

Întrebări

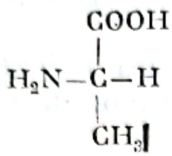
- 33.1. Arătați numirile comune și prescurtările aminoacizilor naturali.
- 33.2. Definiți următorii termeni:
  a. Aminoacizi esențiali și aminoacizi neesențiali.
  b. Peptide și polipeptide. Legături peptidice.
  c. Aminoacizi C-terminali și aminoacizi N-terminali.
  d. Structură primară, secundară, terțiară și cuaternară.
- 33.3. Aminoacizii sînt ioni dipolari.
  a. Explicați efectul tampon al soluțiilor apoase de aminoacizi. Luați ca exemplu glicocolul.
  b. Definiți punctul izoelectric.
  c. Explicați valorile punctelor izoelectrice ale ornitinei și ale acidului glutamic (utilizați datele din tabela 33.3).
  d. Arătați structura aminoacidului la punctul izoelectric și explicați minimul de solubilitate al aminoacidului la acest punct.

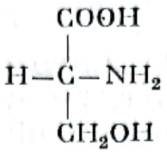
Scanned with OKEN Scanner

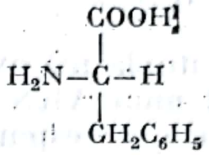
● 33.4. Calculaţi punctul izoelectric al următorilor aminoacizi :
a. alanina, b. valina, c. leucina, d. triptofan (utilizaţi datele din tabela 33.3).

● 33.5. Arătaţi care formă a acidului asparagic va predomina în următoarele condiţii : a. soluţie acidă, b. soluţie bazică, c. punctul izoelectric. Explicaţi de ce are asparagina punct izoelectric mai mare decît acidul asparagic.

● 33.6. Aminoacizii naturali fac parte din seria L. Arătaţi care sînt configuraţiile (*R* sau *S*) ale următorilor aminoacizi :







● 33.7. Propuneţi metode de sinteză pentru următorii aminoacizi :
a. alanină, b. valină, c. fenilalanină, d. prolină, e. acid glutamic, f. serină, g. ornitină, h. triptofan, i. histidină.

● 33.8. Cum variază caracterul acid şi bazic al unui aminoacid la a. acilarea grupei aminice, b. esterificarea grupei carboxil, c. acilare şi esterificare.

● 33.9. Arătaţi reacţiile care au loc la tratarea alaninei cu :
a. HCl, b. NaOH, c. etanol + HCl, d. C_6H_5COCl, d. $ClCOOCH_3$, e. $LiAlH_4$, f. CH_3I exces.

● 33.10. Arătaţi care sînt agenţi de acilare potriviţi pentru sinteze de aminoacizi optic activi.

a. Arătaţi principiul metodei carbobenziloxilării (blocarea şi îndepărtarea grupei de blocare).

b. Arătaţi principiul metodei terţ-butoxicarbonilării (blocarea şi îndepărtarea grupei de blocare).

c. Arătaţi cum se prepară cei doi reactivi utilizaţi la punctele a şi b.

● 33.11. Cum se obţin derivaţi funcţionali ai aminoacizilor la grupa carboxil : a. cloruri acide, b. esteri, c. anhidride mixte?

● 33.12. Indicaţi o reacţie de culoare utilizată pentru decelarea aminoacizilor.

● 33.13. Aminoacizii obţinuţi prin sinteze sînt amestecuri racemice. Arătaţi metodele pentru scindarea în enantiomeri a următoarelor amestecuri racemice : a. (±)-alanina, b. (±)-ornitina, c. acid (±)-asparagic, d. (±)-fenilalanina.

● 33.14. Ce se înţelege prin reacţia de transaminare? Care este rolul ei în procesele biochimice?

● 33.15. Aminoacizii suferă transformări biochimice sub influenţa enzimelor şi a bacteriilor. Arătaţi transformările suferite de valină, fenilalanină şi triptofan.

● 33.16. Arătaţi care este rolul ornitinei în sinteza ureei în organism.

● 33.17. Scrieţi formula tiroxinei şi propuneţi o metodă pentru sinteza ei.

● 33.18. Arătaţi o metodă pentru sinteza adrenalinei. Cum obţineţi din produsul de reacţie adrenalina optic activă, identică cu cea naturală?

● 33.19. Daţi exemple de sinteze de aminoacizi utilizînd esterul acetilaminomalonic.

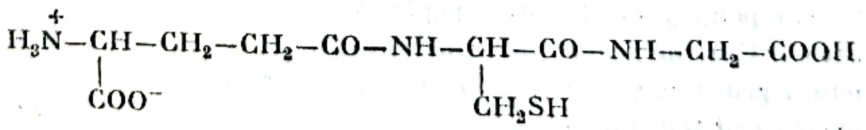
● 33.20. Pentru stabilirea secvenţelor de aminoacizi din peptide sînt utilizate mai multe metode.

a. Arătaţi principiul metodei Sanger care utilizează 2,4-dinitrofluorbenzen. Discutaţi mecanismul reacţiei.

b. Arătaţi principiul metodei Edmann care utilizează fenilizotiocianat. Arătaţi mecanismul reacţiilor.

Luaţi drept exemplu următoarele tripeptide : Ala-Val-Fen şi Gli-Glu-Ser. Scrieţi dipeptidele rămase în urma eliminării aminoacidului marginal.

● 33.21. Ce compuşi se obţin la hidroliza enzimatică a următoarei peptide :



a. cu carboxipeptidază, b. aminopeptidază, d. endopeptidază.

● 33.22. O hexapeptidă dă la hidroliză totală următorii aminoacizi : Val, Fen, His, Lis, Gli, Leu. Propuneţi secvenţele aminoacizilor pe baza următoarelor date :

a. La tratare cu 2,4-dinitrofluorbenzen (DNFB) se obţine valină marcată cu grupa dinitrofenil.

b. Prin hidroliză parţială se obţin următoarele dipeptide : Val-His, His-Fen, Fen-Leu, Leu-Lis, Lis-Gli.

Scanned with OKEN Scanner

d. La tratare cu endopeptidază (pepsina care hidrolizează legătura peptidică de la marginea carboxilică a fenilalaninei) se obțin două tripeptide : Val-His-Fen și Leu-Lis-Gli.

e. Cu exopeptidază (carboxipeptidază) se obține Gli iar cu aminopeptidază se obține Val.

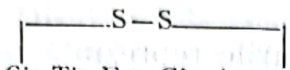
• 33.23. Utilizați metoda carbobenziloxilării pentru sinteza următoarelor tripeptide : a. Gli-Val-Ala, b. Fen-Glu-Trip.

Pentru activarea grupei carboxil utilizați. a. clorura acidă, b. carbonildiimidazol, c. diciclohexilcarbodiimidă.

• 33.24. Utilizînd ca grupă de blocare terț-butoxicarbonilazidă (BOC) și ca agent de activare diciclohexilcarbodiimida (DCC), sintetizați tripeptida Ala-Val-Gli.

• 33.25. Arătați etapele sintezei prin metoda Merrifield a tripeptidei Lis-Ala-Fen.

• 33.26. Vasopresina are următoarea secvență de aminoacizi :



a. Arătați schema pentru determinarea ordinii aminoacizilor în catenă.

b. Sintetizați porțiunea catenei formată din : Cis-Pro-Lis-Gli.

• 33.27. Arătați ce semnificație au prescurtările ARN și ADN. Arătați semnificațiile prescurtărilor : A, C, G, T, U. Scrieți formulele compușilor respectivi.

• 33.28. Scrieți formulele tautomerilor următoarelor baze purinice și pirimidinice : a. adenina, b. guanina, c. citosina, d. timina, e. uracilul.

• 33.29. Arătați nucleosidele corespunzătoare bazelor de la întrebarea 33.28.

a. Care se află în ARN și care în ADN?

b. Prin hidroliza acidă a nucleosidelor se obține o bază heterociclică și un zahar. Scrieți mecanismul hidrolizei.

c. Prin ce diferă acidul adenilic din mușchi de acidul adenilic din acizii nucleici.

• 33.30. Propuneți o sinteză a adenosinei din riboză și adenină (utilizați triacetil-α-clor-riboză și acetiladenină).

• 33.31. Scrieți perechile de baze heterociclice care formează legături de hidrogen între ele.

• 33.32. Uracilul din ARN-mesager este pereche cu adenina din ADN. Scrieți această pereche.

• 33.33. Un segment din ADN (din gene) are următoarea secvență de baze : A-G-C-T-C-G-CT-C-A-T-C.

a. Arătați care este secvența corespunzătoare din elicea dublă.

b. Arătați ce secvență de baze îi corespunde în ARN-mesager.

c. Dacă prima bază din ARN începe cu un codon, arătați ce polipeptidă va sintetiza.

d. Arătați care este anticodonul fiecărui ARN de transfer.

• 33.34. Scrieți codul următoarei polipeptide : Val-His-Fen-Leu-Lis-Gli

a. Arătați secvențele de baze din ARN mesager care vor transcrie sinteza.

b. Arătați ce anticodon corespunde în ARN-ul de transfer.

Scanned with OKEN Scanner

34. HIDRAȚI DE CARBON

Hidrații de carbon sau zaharurile reprezintă o clasă vastă de produși naturali care intră în compoziția oricărei celule vii, prin prezența lor ca element structural al acizilor nucleici. Hidrații de carbon sînt, alături de grăsimi, proteine, vitamine și unele săruri minerale, componente esențiale ale hranei. Organismele vii utilizează hidrații de carbon pentru furnizarea energiei necesare proceselor vitale, pentru construcții de alte molecule etc. Spre deosebire de proteine, care trebuie resintetizate necontenit, hidrații de carbon pot fi depozitați în organismele vii sub formă de polizaharide de rezervă (glicogen în regnul animal și amidon în regnul vegetal), care pot fi apoi folosite după necesități.

Hidrații de carbon sînt sintetizați de plante din bioxid de carbon și apă în procesul cunoscut sub numele de fotosinteză.

$$n\,CO_2 + n\,H_2O + \text{energie} \longrightarrow C_n(H_2O)_n + n\,O_2$$

Energia necesară acestui proces complex, furnizată de lumina solară, este transmisă plantei sub o formă utilizabilă chimic, prin intermediul clorofilei (v. § 31.1.7).

Organismul animal degradează oxidativ hidrații de carbon la CO_2 și apă. În cursul acestui proces se eliberează energie care este în parte transformată în căldură, și în parte este înmagazinată în legăturile bogate în energie ale moleculelor de ATP (formă sub care servește la sintezele organismului). Se reface astfel bioxidul de carbon necesar plantelor pentru fotosinteză, restabilind echilibrul natural.

$$C_n(H_2O)_n + n\,O_2 \longrightarrow n\,CO_2 + n\,H_2O + \text{energie}$$

34.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Denumirea de hidrați de carbon provine de la observația chimiștilor clasici că numeroși termeni reprezentativi ai clasei au formula generală $C_n(H_2O)_m$, de hidrați ai carbonului (glucoza $C_6H_{12}O_6$, zaharoza $(C_6H_{10}O_5)_2$, celuloză și amidonul $(C_6H_{10}O_5)_n$ etc.).

Denumirea de *zaharuri* sau de *zaharide* provine de la numele zahărului (sakkharon, în limba greacă), adus în Europa în anul 1492 și descoperit mai tîrziu în sfecla de zahăr (Marggraf, 1747).

Hidrații de carbon se împart în monozaharide, oligozaharide și polizaharide.

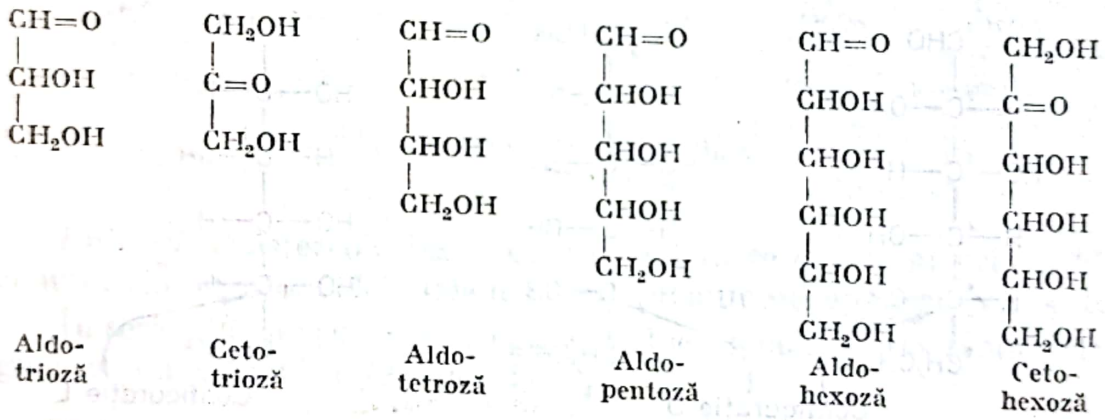
Scanned with OKEN Scanner

Monozaharidele sînt polihidroxialdehide şi polihidroxicetone, în care grupa carbonil se află sub formă de semiacetal intern şi care prin hidroliză nu se transformă în unităţi mai mici. Reprezentantul caracteristic al clasei, şi cel mai răspîndit în natură, este glucoza, o polihidroxialdehidă cu şase atomi de carbon; izomeră cu ea este fructoza, o polihidroxicetonă (v. structură, § 34.2.1).

Oligozaharidele sînt formate din 2—10 resturi de monozaharide unite prin legături eterice, la hidroxilul semiacetalic. După numărul de monozaharide pe care-l dau la hidroliză, oligozaharidele se numesc dizaharide, trizaharide etc. Dizaharidele cele mai reprezentative, provenind din glucoză, sînt maltoza şi celobioza. Zaharoza (zahărul) este o dizaharidă formată dintr-o moleculă de glucoză şi o moleculă de fructoză.

Polizaharidele sînt compuşi macromoleculari formaţi din mai mult de 10 unităţi de monozaharide, unite între ele prin legături eterice. Prin hidroliza polizaharidelor, în cataliză acidă sau enzimatic, se obţin monozaharide.

Monozaharidele care conţin grupă aldehidică se numesc *aldoze*; cele care conţin grupă cetonică se numesc *cetoze*. Sufixul caracteristic pentru denumirea generică este *ză*. Cea mai simplă aldoză este o aldotrioză, glicerinaldehida. Cea mai simplă cetoză este dihidroxiacetona. Termenii cu mai mulţi atomi de carbon se numesc tetroze, pentoze, hexoze, heptoze etc., fiecare putînd fi aldoză sau cetoză.



Majoritatea zaharurilor au numiri comune inspirate din numele produşilor din natură din care au fost iniţial izolate. Numirile raţionale se folosesc numai foarte rar. Distincţia între stereoizomeri se face pe baza numirilor comune (v. fig. 34,1, aldozele derivînd din D-glicerinaldehidă).

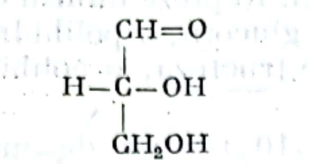
Denumirile comune ale oligo- şi polizaharidelor vor fi prezentate la § 34.3 şi 34.4.

34.2. MONOZAHARIDE

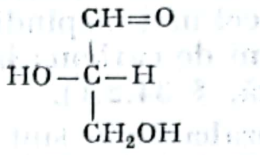
34.2.1. CONFIGURAŢIE

Monozaharidele, cu excepţia dihidroxiacetonei, sînt combinaţii optic active. Cea mai simplă monozaharidă, glicerinaldehida, are un singur

atom de carbon asimetric. Ea există sub forma a doi enantiomeri, cu configuraţiile de mai jos.



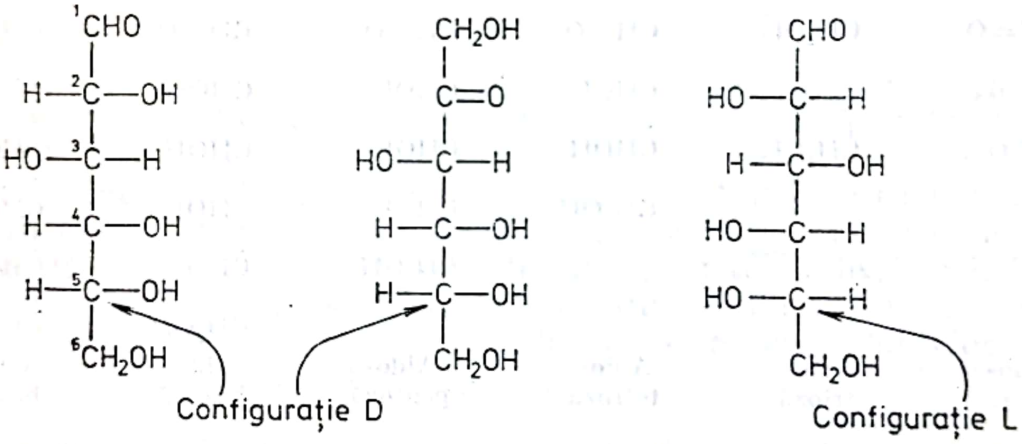
D-(+)-Gliceraldehidă
R-(+)-Gliceraldehidă
$[\alpha]_D = +8{,}7°$



L-(−)-Gliceraldehidă
S-(−)-Gliceraldehidă
$[\alpha]_D = -8{,}7°$

Toate celelalte monozaharide conţin grupele de alcool secundar legate de un atom de carbon chiral. Numărul de stereoizomeri corespunzînd la 2^n (n = numărul de atomi de carbon chirali) este de 2 la aldotrioze, 4 la aldotetroze, 8 la aldopentoze şi 16 la aldohexoze. Evident, cetozele care au un atom chiral mai puţin decît aldozele izomere, au numărul de izomeri micşorat în mod corespunzător.

În chimia zaharurilor notarea configuraţiilor stereoizomerilor se face, prin tradiţie, în raport cu înrudierea cu glicerinaldehida notată cu litera D sau L (echivalentă cu notaţiile *R* şi respectiv *S* după Cahn-Ingold-Prelog).



D-Glucoză D-Fructoză L-Guloză

Monozaharidele care au în formulele Fischer, la atomul de carbon chiral cu numărul cel mai mare, vecin cu grupa CH_2OH, o configuraţie identică cu a D-glicerinaldehidei se încadrează în seria D; ele se consideră înrudite configurativ cu D-glicerinaldehida. Monozaharidele cu configuraţia atomului sus-numit identică cu cea din L-glicerinaldehidă se încadrează în seria L. Notaţiile L şi D nu au nici o legătură cu rotaţiile optice (după cum s-a arătat înainte).

Marea majoritate a monozaharidelor naturale fac parte din seria D (v. fig. 34.1). O serie identică cu cea din tabelă poate fi derivată şi de la L-glicerinaldehidă. Fiecare termen din seria D este enantiomerul termenului corespunzător din seria L. Termenii seriilor avînd acelaşi număr de atomi de carbon chirali sînt diastereoizomeri între ei.

Scanned with OKEN Scanner

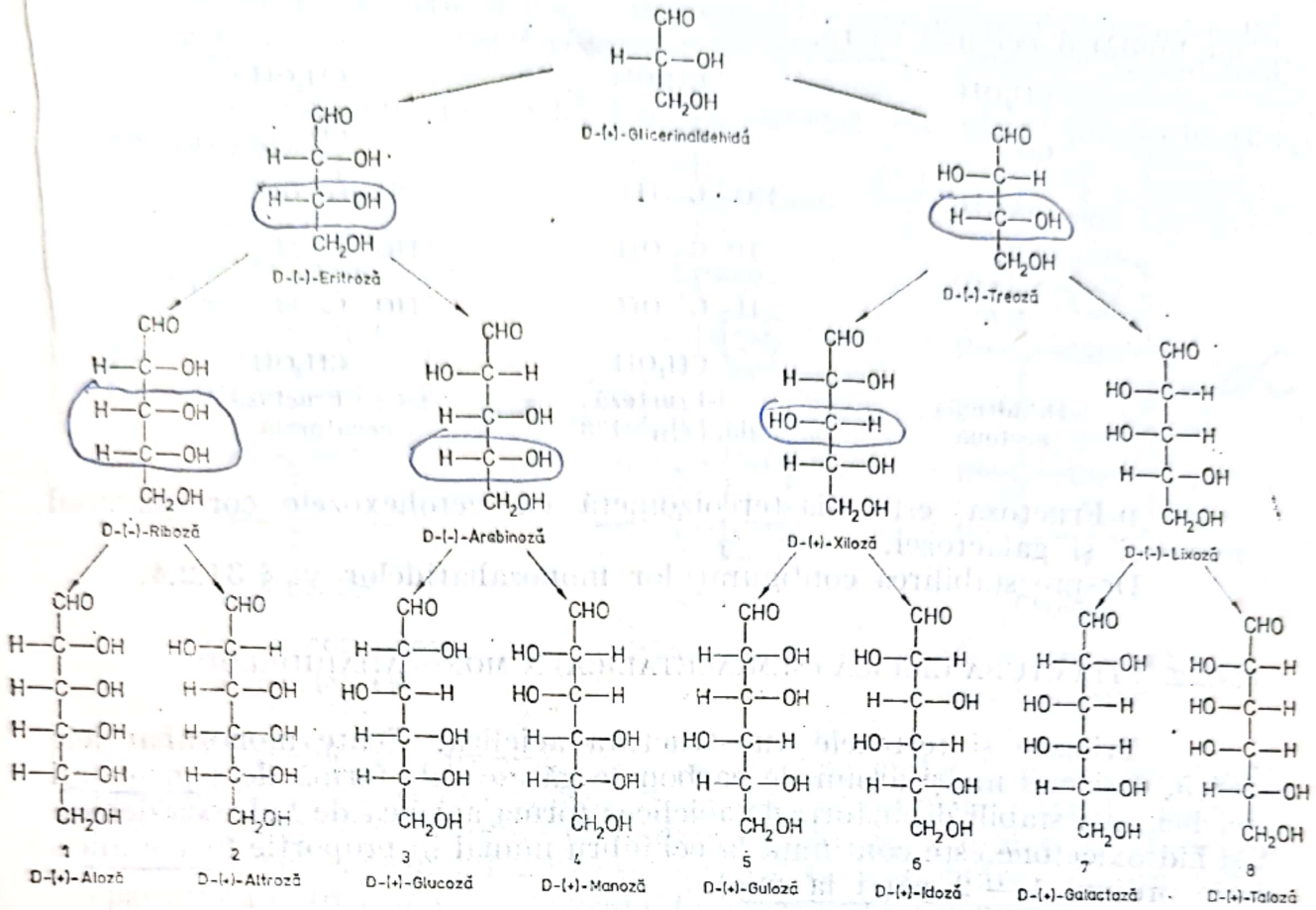
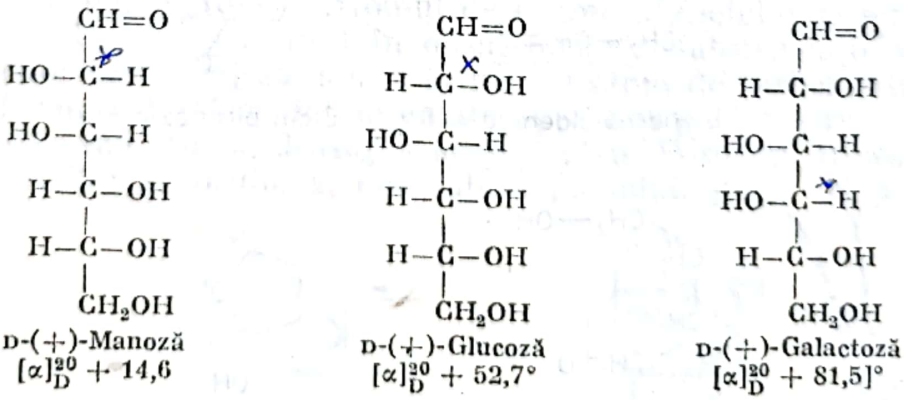


Fig. 34.1. — Hidraţi de carbon din seria D.

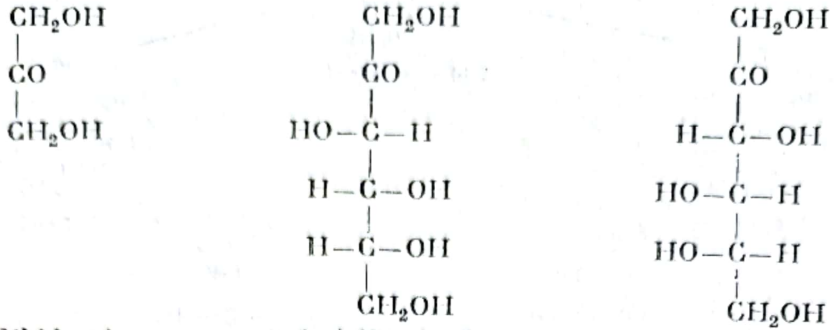
Epimeri. Diastereoizomerii care diferă între ei numai prin configuraţia unui singur atom de carbon chiral se numesc epimeri (v. § 16.3).

În seria aldohexozelor sînt epimere glucoza cu manoza (epimer la C_2) şi glucoza cu galactoza (epimer la C_4).



Cetozele pot fi derivate de la dihidroxiacetonă. Ele conţin gruparea carbonil la atomul de carbon din poziţia 2. Înrudirea cu glicerinaldehida (seria D sau L) se stabileşte după configuraţia atomului de carbon chiral

cu numărul cel mai mare.



D-Fructoza este diastereoizomeră cu cetohexozele corespunzînd manozei şi galactozei.

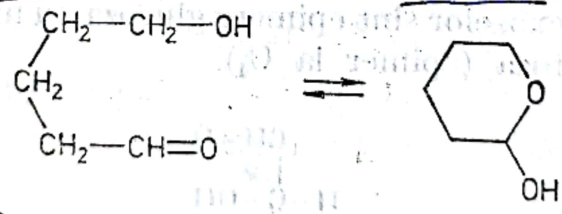
Despre stabilirea configuraţiilor monozaharidelor v. § 34.2.4.

34.2.2. STRUCTURA CICLICĂ (SEMIACETALICĂ) A MONOZAHARIDELOR

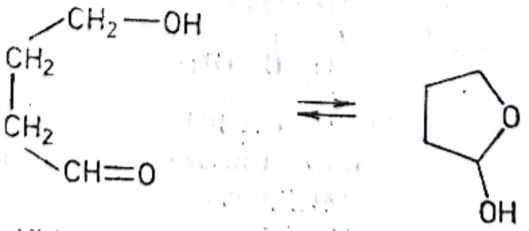
Triozele şi tetrozele au structura aciclică. Toate monozaharidele cu 5, 6 şi mai mulţi atomi de carbon se găsesc sub formă de semiacetali ciclici, mai stabili decît formele aciclice; forma aciclică de hidroxialdehide şi hidroxicetone este conţinută la echilibru numai în proporţie foarte mică (de ordinul 1 — 2 părţi la mie).

Reamintim că una din reactiile fundamentale ale grupelor carbonil este reacţia reversibilă de adiţie de alcool prin care se formează semiacetali (v. § 24.6.1.A.c).

Spre deosebire de aldehidele şi cetonele simple în care factorul entropic este defavorabil acetalizării, la hidroxialdehide şi hidroxicetone cu grupele CO şi OH aflate în aceeaşi moleculă şi apropiate în spaţiu, factorii termodinamici (entalpic ΔH şi entropic ΔS) sînt favorabili închiderii de ciclu şi de aceea aceşti compuşi se află dominant sub formă de semiacetali ciclici cu cicluri de cinci atomi (cicluri furanozice) şi de şase atomi (cicluri piranozice); v. § 31.1 şi 31.5.



δ-Hidroxialdehidă — Ciclu piranozic

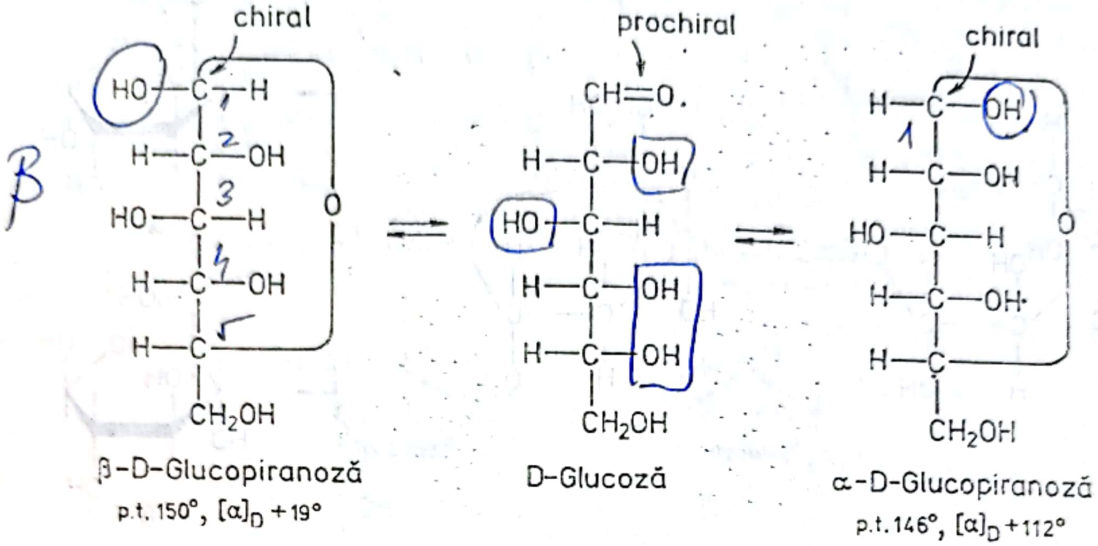


γ-Hidroxialdehidă — Ciclu furanozic

În D-glucoză grupa aldehidică se află în apropiere spaţială cu grupa hidroxil de la atomul de carbon din poziţia 5. Prin formarea semiacetalului apare la atomul de carbon aldehidic o grupare hidroxil, hidroxilul semi-

acetalic. Acest hidroxil, deosebit de celelalte grupe hidroxil din moleculă, poartă numele de *hidroxil glicozidic* (la glucoză se numeşte şi hidroxil glucozidic).

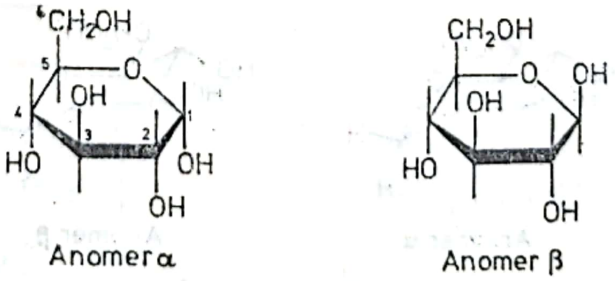
Glucoza este un polihidroxi-semiacetal cu ciclu piranozic (de şase atomi).



La închiderea inelului piranozic al semiacetalului, grupa prochirală C=O dă naştere la doi stereoizomeri diferiţi între ei prin orientarea hidroxilului glicozidic de la atomul de carbon C_1, devenit chiral şi el. Stereoizomerul în care hidroxilul glicozidic are aceeaşi orientare (este învecinat spaţial) cu hidroxilul de la carbonul C_2 al D-glucozei se numeşte *anomer* α; cel cu hidroxilul glicozidic orientat în direcţia opusă se numeşte *anomer* β.

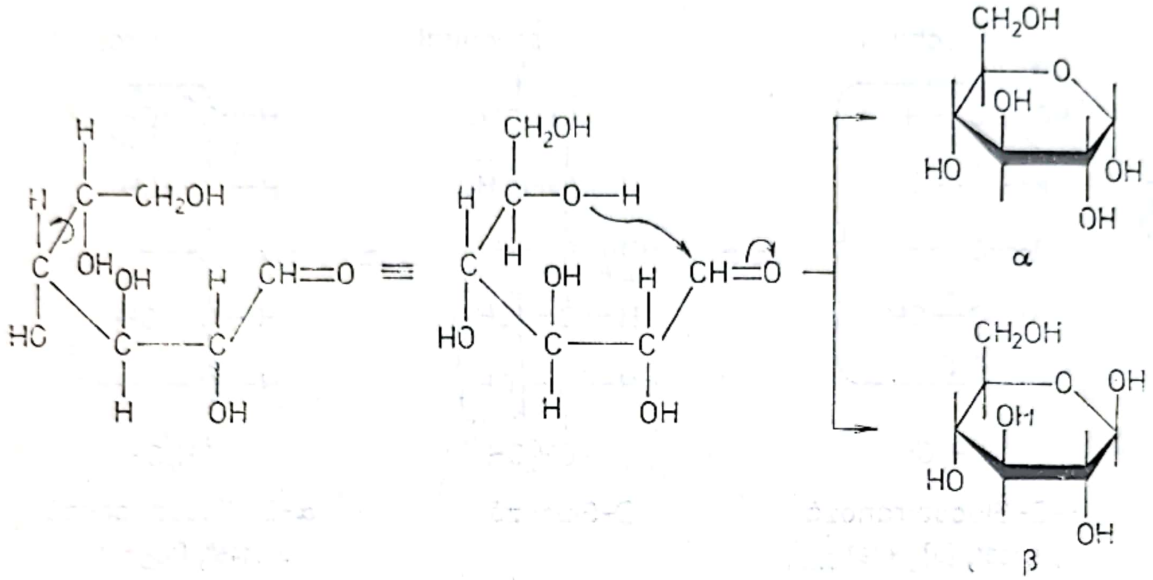
Pentru reprezentarea grafică a monozaharidelor în formele ciclice se utilizează, în afară de formulele de proiecţie Fischer modificate (prin scrierea unei punţi oxidice între carbonul glicozidic şi grupa hidroxil care ia parte la semiacetalizare), formulele perspectivice propuse de W. N. Haworth (1929) şi formulele conformaţionale derivînd din cele perspectivice.

În formulele Haworth, ciclul piranozic este descris ca un hexagon aflat perpendicular pe planul hîrtiei; legăturile dinspre observator sînt desenate cu linii îngroşate. Atomul de oxigen al ciclului se scrie în mod obişnuit în dreapta sus (deci în dosul hîrtiei). Substituenţii se scriu la capătul unor linii verticale aflate la fiecare atom de carbon. Grupele OH care în formula Fischer sînt orientate spre dreapta se scriu sub planul ciclului, cele din stînga, deasupra acestui plan. Formula Haworth reprezintă hidroxilul glicozidic α, dedesubtul planului, şi pe cel β deasupra.



D-Glucoză

Construirea unei formule Haworth din formula Fischer se face prin scrierea catenei aciclice într-un plan, rotirea deasupra planului a grupei de alcool primar și închiderea ciclului prin acetalizarea grupei carbonil cu grupa OH de la carbonul C_5.

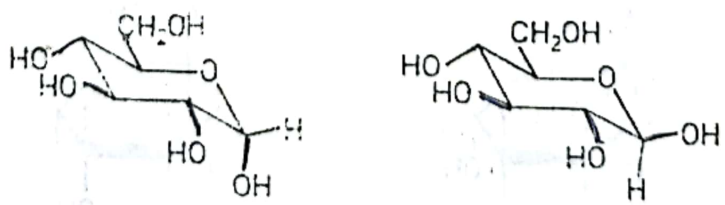


Conformația ciclului piranozic. Inelul de șase atomi din formulele piranozice ale monozaharidelor este un derivat de tetrahidropiran cu conformație scaun.

Tetrahidropiran

În monozaharide grupele hidroxil ocupă poziții ecuatoriale și axiale; sînt mai stabili conformerii în care nu există interacții 1,3 între substituenți (v. stereochimia ciclohexanilor, § 6.3). De obicei sînt mai stabili cei cu maximul de grupe OH în orientări ecuatoriale.

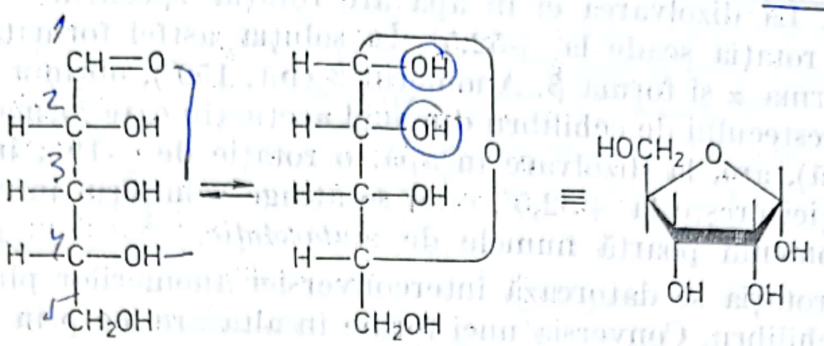
Cei doi anomeri ai glucozei au conformațiile:



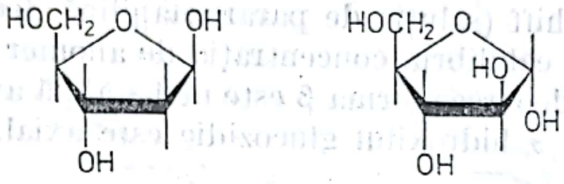
Anomer α Anomer β

D-(+)-Glucoză

Pentozele dau, de preferinţă, cicluri de cinci, furanozice.

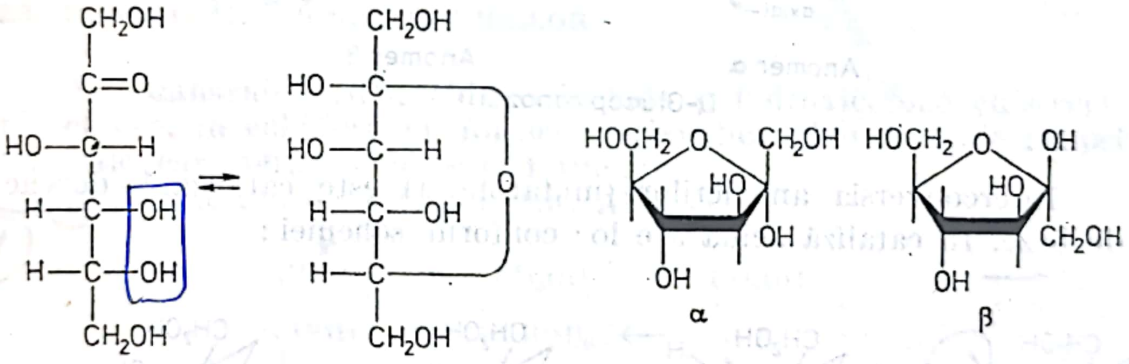


D-Riboză α-D-Ribofuranoză

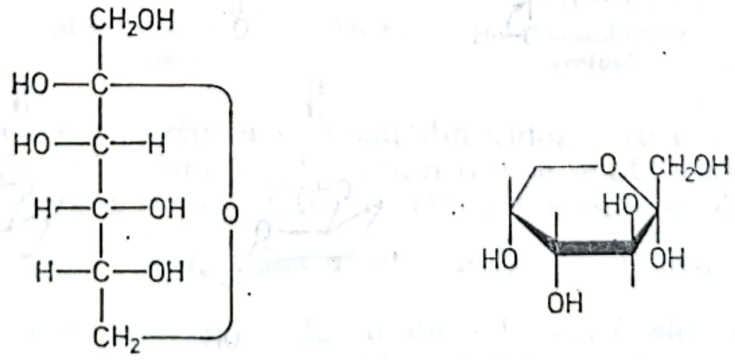


β-D-Desoxiribofuranoză α-D-Arabinoză

Fructoza liberă are ciclu piranozic. În dizaharida ei cu glucoza, zaharoza, se află sub formă furanozică (v. § 34.3.1).



D-Fructoză D-Fructofuranoză D-Fructofuranoză

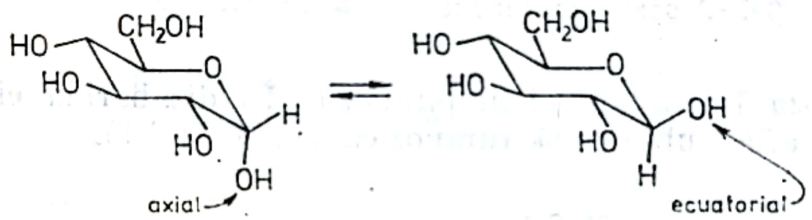


D-Fructopiranoză

Mutarotaţia. Anomeria α ⇄ β. Glucoza obişnuită (p.t. 146°) este anomerul α. La dizolvarea ei în apă are rotaţia specifică +112°. După cîtva timp, rotaţia scade la +52,5°. În soluţia astfel formată există, la echilibru, forma α şi forma β. Anomerul β (p.t. 150°), obţinut prin recristalizarea amestecului de echilibru din acid acetic (în care forma β este mai greu solubilă), are, la dizolvare în apă, o rotaţie de +19°; în timp însă rotaţia soluţiei creşte la +52,5°, cînd se atinge echilibrul între cele două forme. Fenomenul poartă numele de *mutarotaţie*.

Mutarotaţia se datorează interconversiei anomerilor pînă la stabilirea unui echilibru. Conversia unei forme în alta are loc prin intermediul formei aciclice (*tautomerie oxo-ciclică*).

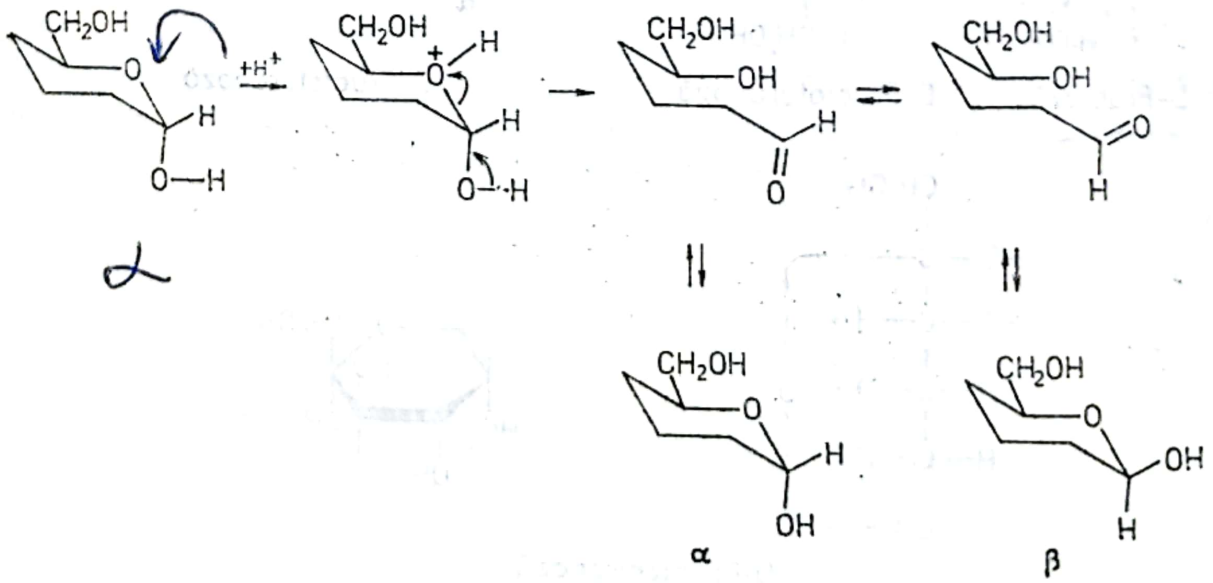
Concentraţia formei aciclice este extrem de mică. Ea nu este decelabilă prin unele reacţii caracteristice ale aldehidelor cum ar fi reacţia de culoare cu reactiv Schiff (soluţie de pararozaanilină decolorată cu bioxid de sulf, v. § 32.7). La echilibru, concentraţia de anomer α este de 36% iar de anomer β de 64% deoarece forma β este mai stabilă avînd toţi hidroxilii ecuatoriali; în forma α hidroxilul glucozidic este axial.



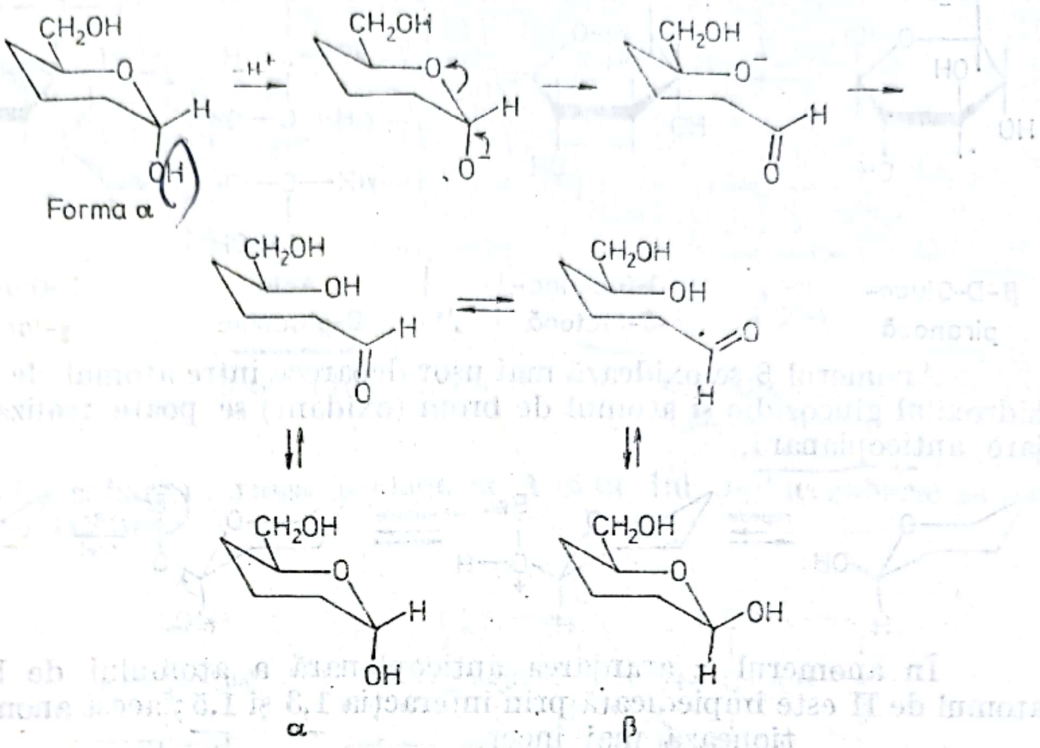
Anomer α ⇄ Anomer β

D-Glucopiranoză

Interconversia anomerilor (mutarotaţia) este catalizată de acizi şi de baze. În cataliză acidă are loc conform schemei:



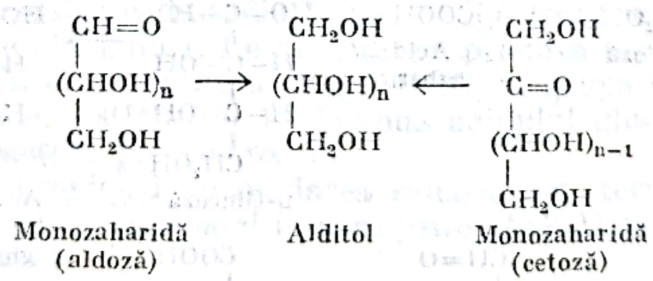
În cataliză bazică forma carbonilică ia naştere prin acceptarea protonului hidroxilului glicozidic de către bază.



34.2.3. REACŢII ALE MONOZAHARIDELOR

Monozaharidele fiind hidroxialdehide şi hidroxicetone cu structuri semiacetalice, în echilibru cu formele carbonilice, dau reacţiile grupelor funcţionale caracteristice acestor forme.

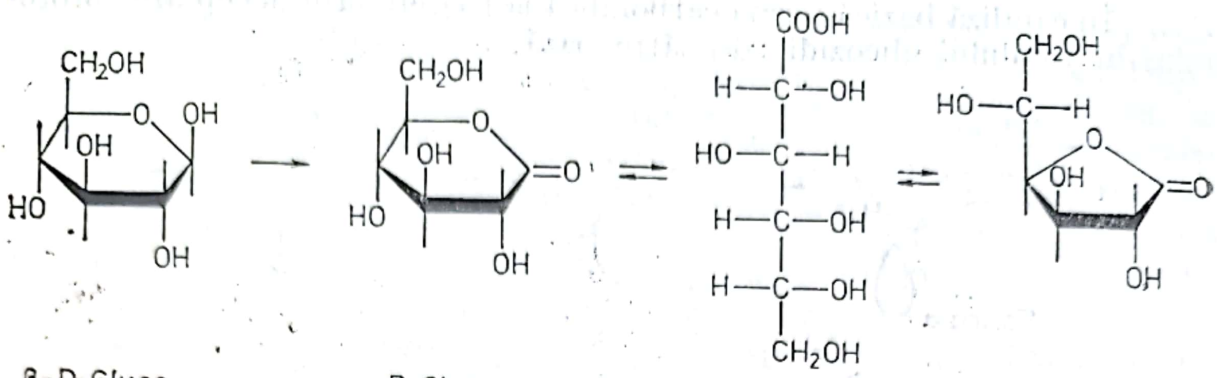
A. Reducerea monozaharidelor. Alditoli



Prin reducerea grupei carbonil din aldoze sau din cetoze se obţin alcooli polihidroxilici numiţi *alditoli* (din tetrite se obţin tetritoli, din pentoze pentritoli şi din hexite hexitoli). Din D-glucoză se obţine D-glucitol.

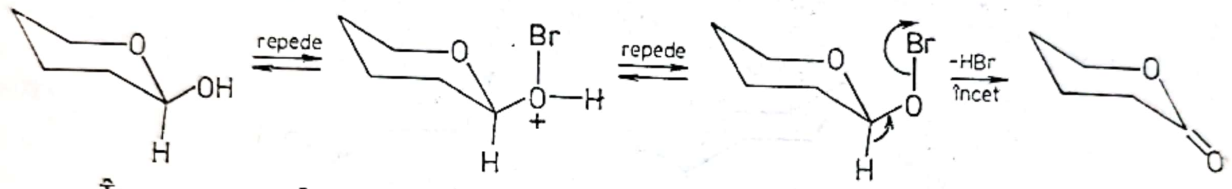
B. Oxidarea monozaharidelor. Acizi aldonici, acizi zaharici şi acizi uronici

a. Oxidarea cu apă de brom duce la *acizi aldonici* care trec în γ-lactone. Din glucoză se obţine acid gluconic şi glucono-γ-lactonă.

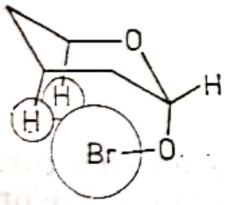


β-D-Gluco-piranoză | D-Glucono--δ-lactonă | Acid D-gluconic | D-Glucono-γ-lactonă

Anomerul β se oxidează mai ușor deoarece între atomul de hidrogen hidroxilul glucozidic și atomul de brom (oxidant) se poate realiza o aranjare anticoplanară.

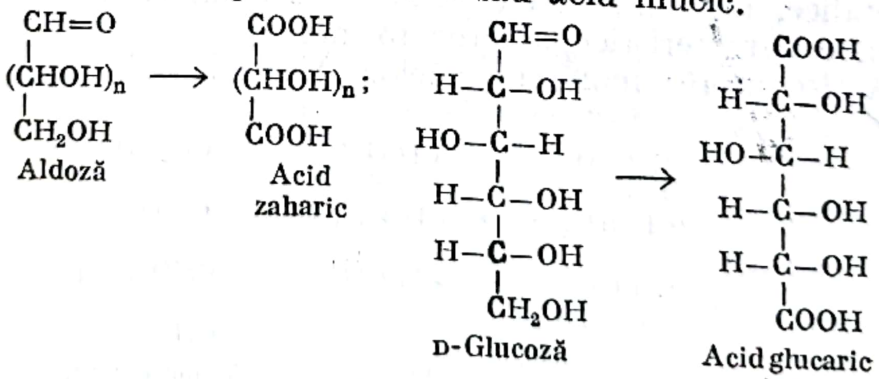


În anomerul α aranjarea anticoplanară a atomului de brom cu atomul de H este împiedicată prin interacția 1,3 și 1,5; acest anomer reacționează mai încet.

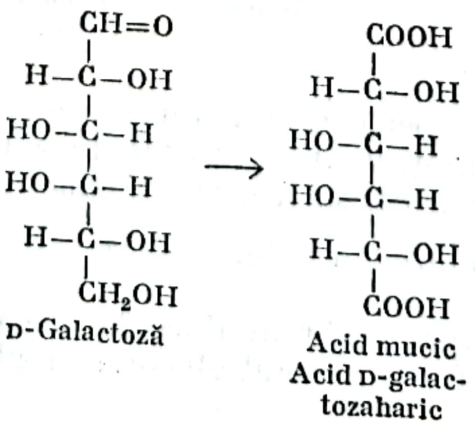


(b) Oxidarea monozaharidelor cu acid azotic diluat duce la acizi polihidroxidicarboxilici numiți *acizi zaharici* sau *aldarici*.

Acidul zaharic obținut prin oxidarea D-glucozei se numește acid zaharic sau acid glucaric; din D-galactoză rezultă acid galactozaharic sau acid mucic.

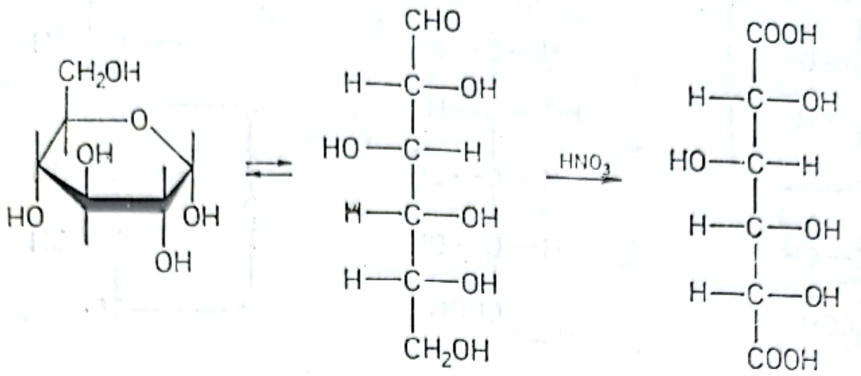


Aldoză | Acid zaharic | D-Glucoză | Acid glucaric / Acid D-glucozaharic



D-Galactoză | Acid mucic / Acid D-galactozaharic

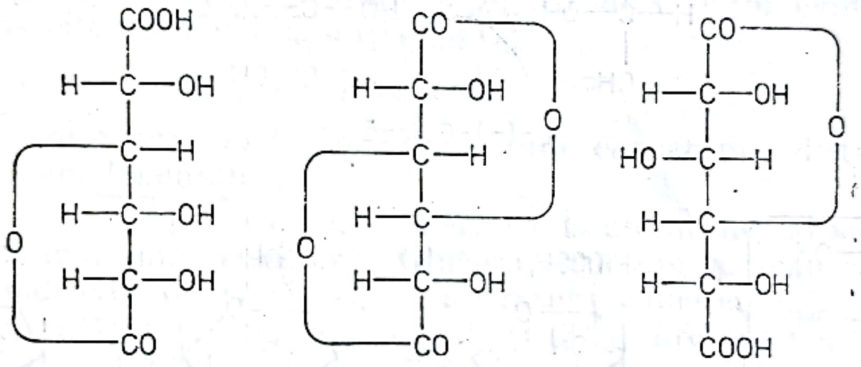
La oxidare ia parte forma aciclică a monozaharidelor.



D-Glucoză

Acid D-glucaric (glucozaharic)

Acizii zaharici formează γ-lactone. Din acidul D-glucozaharic se pot forma trei lactone.



3,6-Lactonă 1,4;3,6-Dilactonă 1,4-Lactonă

Lactonele dau prin reducere, cu amalgam de sodiu, alcooli primari. Reducerea cu amalgam de sodiu la *pH* 3—3,5 transformă gruparea lactonică în grupare aldehidică. Pe această proprietate se bazează metoda lui E. Fischer de interconvertire a grupei CHO cu grupa CH_2OH în catenele de monozaharide. Astfel, din 1,4-lactona acidului glucozaharic se obţine L-guloza (v. reacţiile p. următoare).

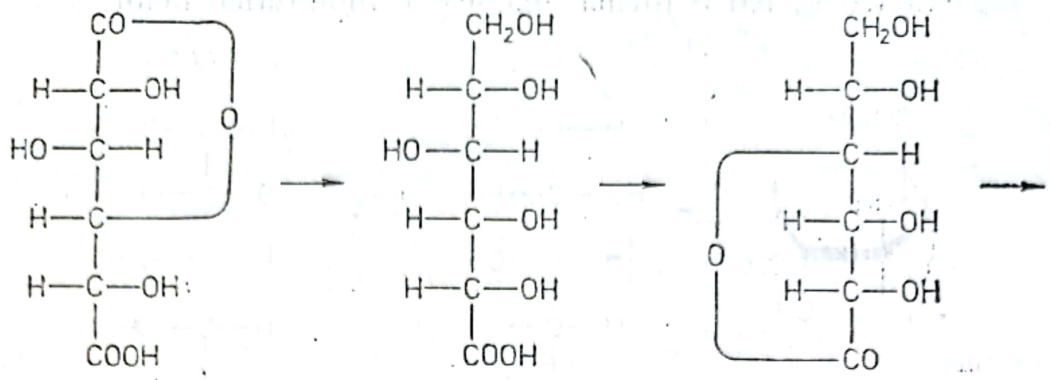
c) Acizi uronici. Prin oxidarea zaharurilor eterificate la hidroxilul glicozidic se obţin *acizi uronici* în care grupa COOH provine din gruparea CH_2OH terminală.

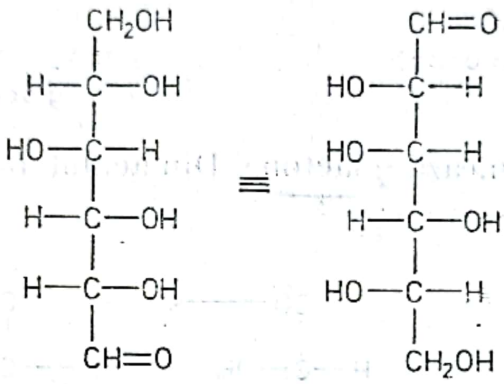
De la acizii D-glucuronic, D-manuronic şi D-galacturonic derivă compuşi cu activităţi fiziologice specifice.

Acidul glucuronic eterificat la grupa hidroxil glucozidică cu fenoli, cresoli (acid glucoronic cuplat) se găseşte în urină. El serveşte la detoxifierea organismului prin eliminarea resturilor aromatice formate la degradarea proteinelor sau a unor medicamente introduse în organism.

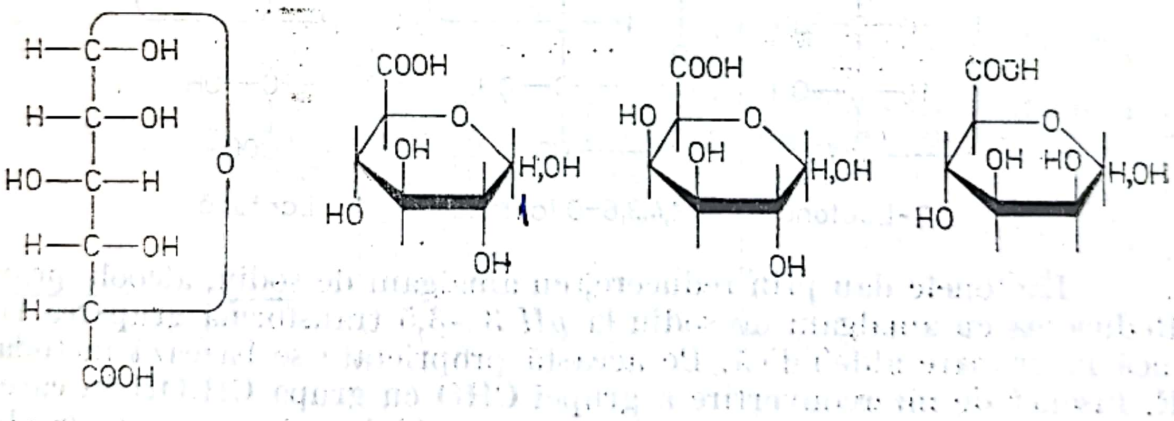
Acidul galacturonic este componenta de bază a acidului pectic şi a pectinei, o polizaharidă de schelet care se găseşte în pereţii celulelor plantelor, în fructe şi în ţesuturi tinere.

Scanned with OKEN Scanner





L-(−)-Guloză



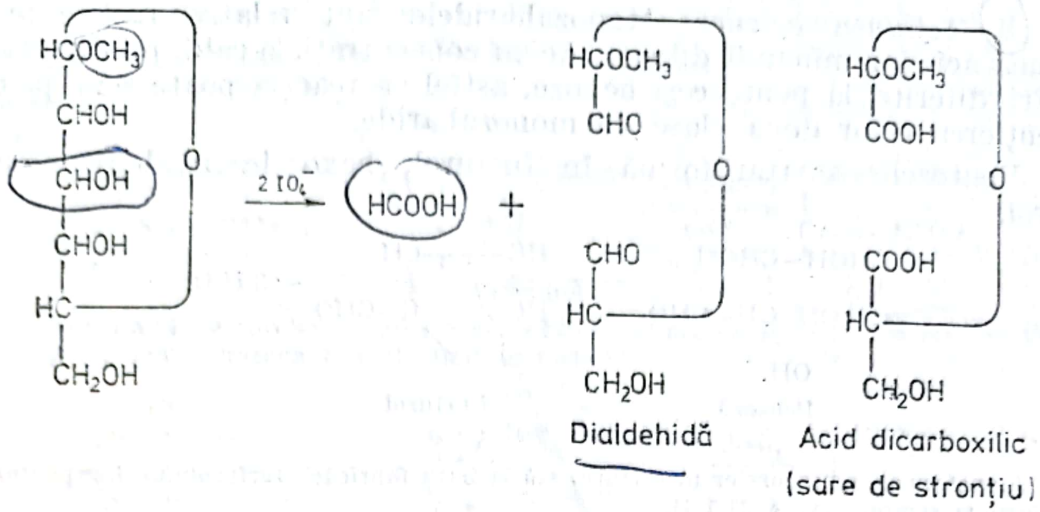
Acid D-α-glucuronic Acid glucuronic Acid galacturonic Acid manuronic

Acizi uronici cu proprietăți de antigeni sînt produși de bacterii. Antigenii sînt substanțele care determină în organism formarea de anticorpi, proteine specifice, care precipită cu antigenul respectiv; au rol în fenomenele de autoapărare ale organismului (imunizare).

d) Oxidarea cu periodat (metoda E. L. Jackson, C. S. Hudson, 1939). Oxidarea cu acid periodic rupe legăturile dintre două grupe CHOH (reactiv specific pentru glicoli, v. metoda Malaprade, § 18.7.A).

Oxidarea unei metil-hexopiranozide cu doi moli de acid periodic (metaperiodat) duce la o moleculă de acid formic și o dialdehidă. Pentru identificarea mai ușoară, dialdehida este transformată în acidul dicarboxilic (prin oxidare cu apă de brom) și apoi în sarea de stronțiu, frumos cristalizată.

Scanned with OKEN Scanner



Metoda serveşte pentru stabilirea naturii ciclului (piranozic sau furanozic) la monozaharide. Toate monozaharidele cu ciclu piranozic, din seria D, vor da aceeaşi sare de stronţiu, ceea ce demonstrează că au aceeaşi configuraţie la C_1 şi C_5. Din α- şi β-glicozide se obţin, evident, săruri diferite, deosebite prin configuraţia la C_1.

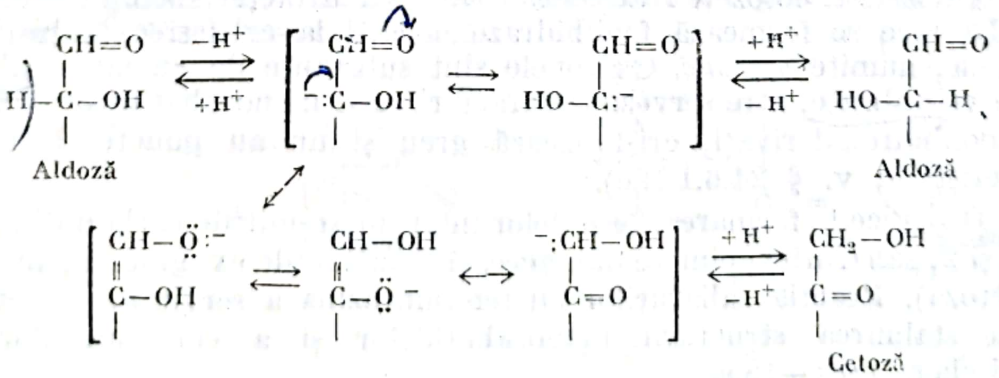
3 C. Acţiunea acizilor şi a bazelor

a. *Acţiunea bazelor*. Hidroxizii alcalini concentraţi distrug monozaharidele în mod neunitar.

Bazele diluate provoacă o epimerizare la atomii de carbon C_1 şi C_2, pînă la stabilirea unui echilibru. Glucoza, fructoza şi manoza dau, la tratare cu hidroxid de calciu, la temperatura camerei, un amestec de echilibru care, alături de produşi nedefiniţi (3%), are compoziţia:

D-Glucoză	⇄	D-Manoză	⇄	D-Fructoză
63,5%		2,5%		31%

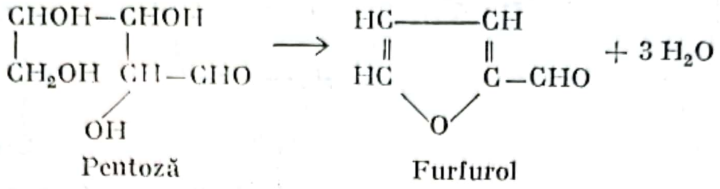
Această epimerizare, cunoscută sub denumirea de transpoziţia de Bruyn—van Eckenstein (1895), are loc prin intermediul unui carbanion al aldozei.



Epimerizarea are rol important în reacţiile de degradare ale monozaharidelor în cursul fermentaţiei alcoolice (v. § 34.2.5).

b) *Acţiunea acizilor.* Monozaharidele sînt relativ rezistente la acţiunea acizilor minerali diluaţi. Acizii concentraţi, la cald, produc transformări diferite la pentoze şi hexoze, astfel că reacţia poate servi pentru diferenţierea celor două clase de monozaharide.

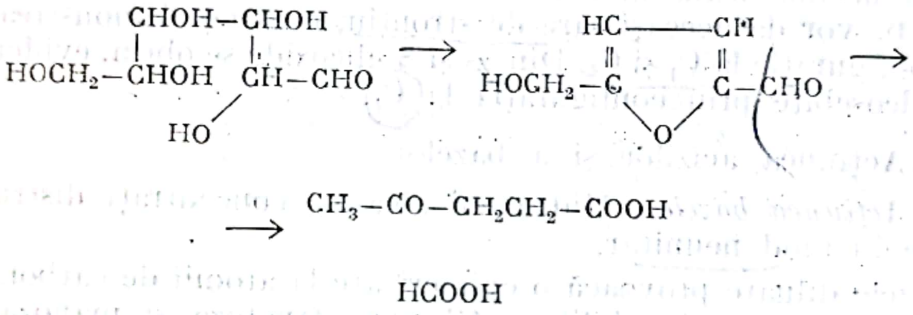
Pentozele se transformă în furfurol, hexozele în hidroximetilfurfurol.



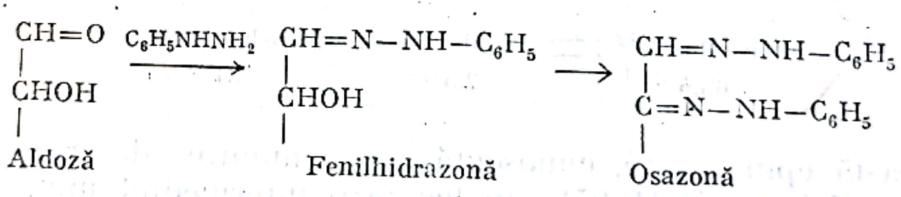
Pentoză — Furfurol

Transformarea pentozelor în furfurol stă la baza fabricării furfurolului din pentozanii din coceni şi seminţe (v. § 31.1.4).

Hidroximetilfurfurolul format din hexoze nu este stabil, el se descompune, cu eliminare de acid formic, şi dă acid levulic.



D) Reacţia cu fenilhidrazina. Osazone. Osone



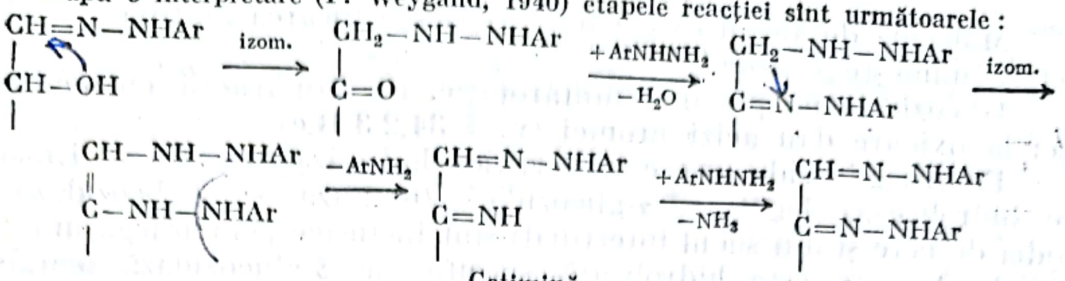
Aldoză — Fenilhidrazonă — Osazonă

Aldozele şi cetozele reacţionează în mod caracteristic cu fenilhidrazina. La rece se formează fenilhidrazone care la cald trec în bis-fenilhidrazone, numite *osazone*. Osazonele sînt substanţe de culoare galbenă, frumos cristalizate, care servesc la caracterizarea monozaharidelor (acestea fiind polihidroxiderivaţi, cristalizează greu şi nu au puncte de topire caracteristice; v. § 24.6.1.B.c).

Deoarece la formarea osazonelor intervin atomii de carbon din poziţiile 1 şi 2, zaharurile epimere dau aceeaşi osazonă (de ex. glucoza, manoza şi fructoza). Reacţia zaharurilor cu fenilhidrazina a servit în cercetările pentru stabilirea structurii monozaharidelor şi a configuraţiilor lor (E. Fischer, 1884—1894).

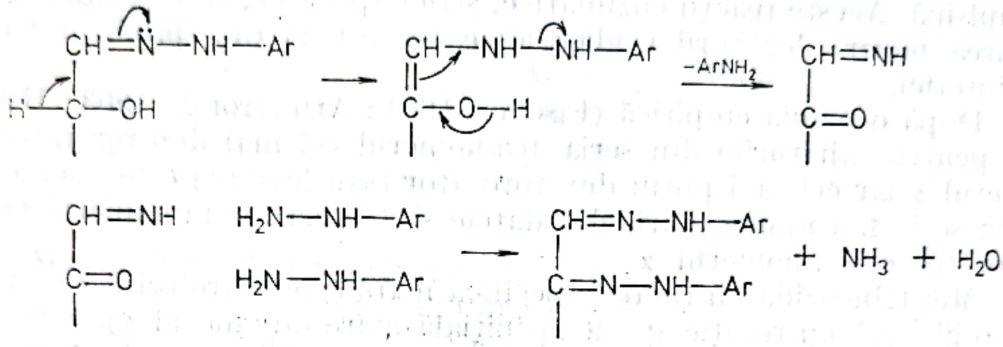
Mecanismul formării osazonelor nu este riguros dovedit. El implică în orice caz o reacţie de oxidare a unei grupe de alcool la grupă carbonil şi o reacţie de reducere a unei molecule de fenilhidrazină la anilină.

După o interpretare (F. Weygand, 1940) etapele reacţiei sînt următoarele:

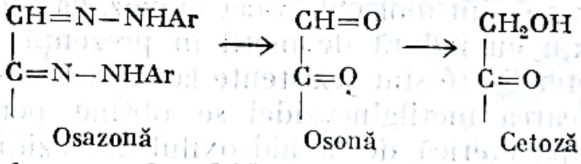


Cetimină Osazonă

Într-o altă interpretare, oxidarea grupei hidroxil are loc pe socoteala restului de fenilhidrazină din fenilhidrazona formată în prima etapă.



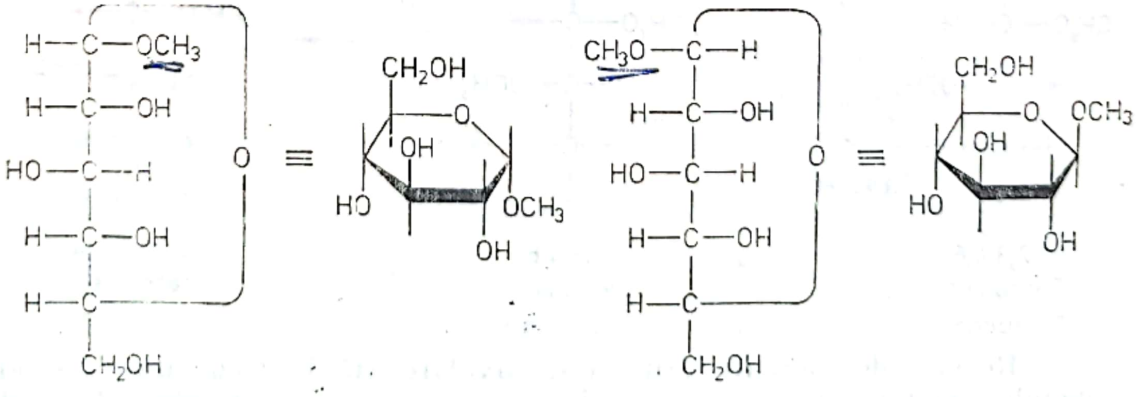
Osazonele dau la hidroliză acidă compuşi 1,2-dicarbonilici numiţi *osone*. Din osone se regenerează osazonele, prin tratare cu fenilhidrazină; prin reducere, osonele trec în cetoze (grupa aldehidică fiind mai reactivă se reduce mai repede).



Osazonă Osonă Cetoză

E. Reacţii ale grupelor hidroxil

a. *Eterificarea hidroxilului glicozidic*. Hidroxilul glicozidic este mai reactiv decît ceilalţi hidroxili din molecula unui zahar. Datorită caracterului său semiacetalic el poate fi eterificat prin tratare cu metanol, în prezenţă de acid clorhidric. Prin eterificarea hidroxilului glicozidic se obţin combinaţii cu caracter de acetali, numite *glicozide* (în cazul glucozei ele se numesc glucozide). Cele două metilglucozide ale glucozei se reprezintă prin formule Fischer sau Haworth:



α-D-Metilglucozidă β-D-Metilglucozidă

Scanned with OKEN Scanner

Molecula de alcool care participă la eterificarea hidroxilului glucozidei se numeşte *aglicon*.

Glicozidele nu prezintă mutarotaţie, nu dau reacţii cu fenilhidrazina; la oxidare dau acizi uronici (v. § 34.2.3.B.c).

Pentru glicozide este caracteristică hidroliza enzimatică. Enzimele care hidrolizează legătura α-glicozidică (maltaza, o α-glicozidază din drojdia de bere şi din sucul intestinal) sînt ineficace pentru legătura β-glicozidică. Aceasta este hidrolizată specific de β-glucozidază (emulsina, izolată din sucul de migdale amare).

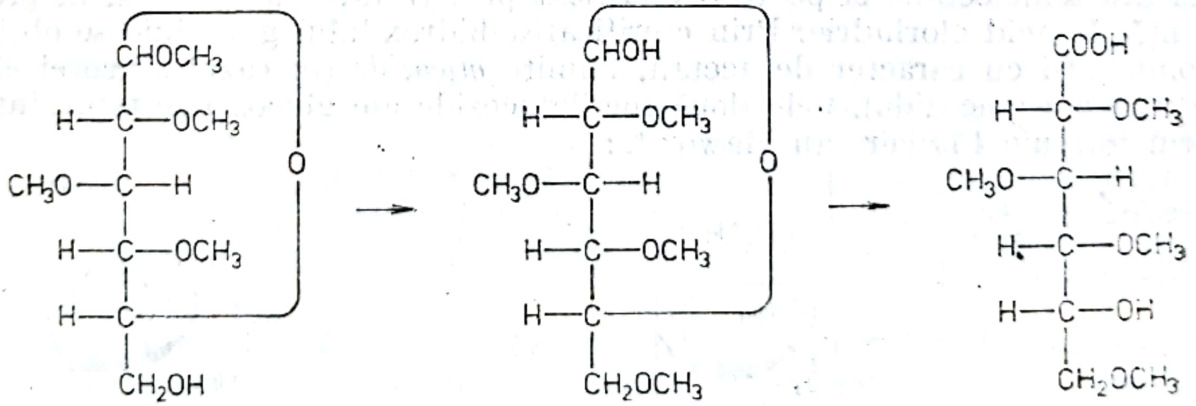
α-Metilglucozida este deci hidrolizată de maltază, β-metilglucozida de emulsină. Aceste reacţii enzimatice, strict specifice, sînt utilizate pentru stabilirea naturii legăturilor glicozidice (α sau β) din produşii naturali sau sintetici.

După o regulă empirică (Fischer, 1894; Armstrong, 1903; Hudson, 1909) pentru zaharurile din seria D anomerul cel mai dextrorotator este anomerul α iar cel mai puţin dextrorotator (sau levogir) este anomerul β. Pentru seria L a monozaharidelor datele sînt inversate; anomerul cel mai levorotator este anomerul α.

Metilglucozida cu rotaţia specifică mare este hidrolizată de maltază şi dă o glucoză cu rotaţie specifică iniţială mare (anomerul α), care mutarotesţe în jos. Metilglucozida cu rotaţie specifică mică este hidrolizată de emulsină şi dă o glucoză cu rotaţie specifică iniţială mică, care mutarotesţe în sus (anomerul β).

b. *Eterificarea hidroxililor alcoolici.* Eterificarea grupelor hidroxil (secundare şi primare) din molecula unei monozaharide are loc la tratare cu dimetilsulfat sau cu iodură de metil în prezenţă de oxid de argint. Grupele hidroxil eterificate sînt rezistente la hidroliză, ca orice eter.

Prin eterificarea metilglucozidei se obţine pentametilglucoză. În acest compus, grupa eterică de la hidroxilul glucozidic are o comportare diferită de celelalte grupe eterice. La tratare cu acizi se hidrolizează numai această grupare obţinîndu-se 2,3,4,6-tetrametil-D-glucoză. Prin oxidarea acestui tetrametil-derivat se obţine un acid tetrametilgluconic.



1,2,3,4,6-Pentametil-D-glucoză

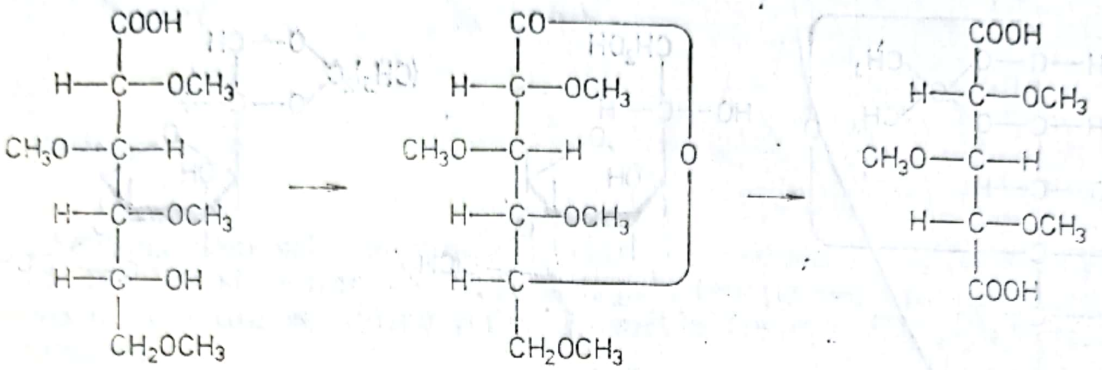
2,3,4,6-Tetrametil-D-glucoză

Acid 2,3,4,6-tetrametil-D-gluconic

Reacţia de metilare urmată de oxidare stă la baza unei metode generale pentru stabilirea naturii ciclului monozaharidelor (metoda Haworth).

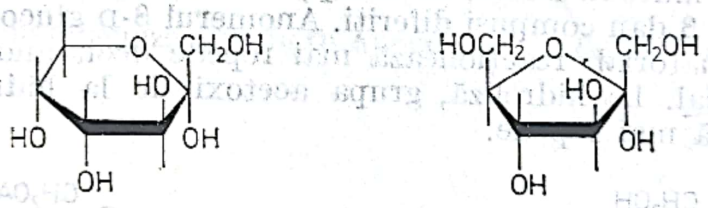
Scanned with OKEN Scanner

Monozaharidele cu ciclu piranozic dau, prin metoda Haworth, un acid aldonic care are un hidroxil neeterificat în poziţia 5. Prin lactonizarea acestuia se obţine o δ-lactonă iar prin oxidare acid trimetoxiglutaric.



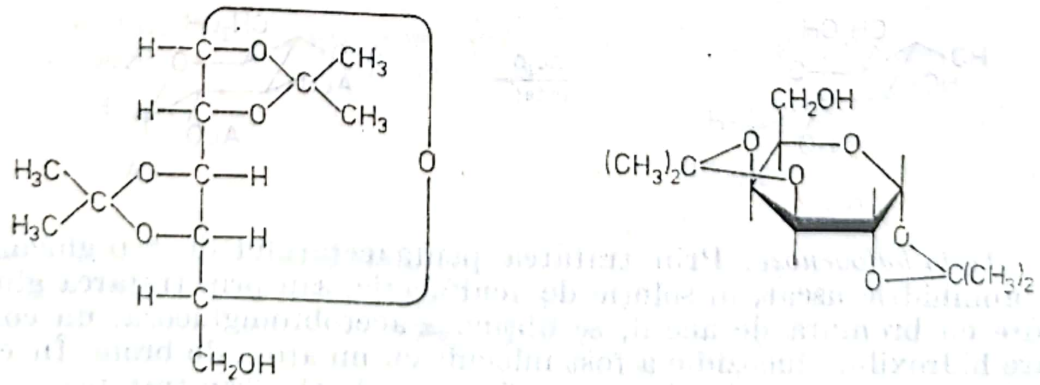
Acid tetrametil-D-gluconic — Lactonă — Acid trimetoxiglutaric

Monozaharidele cu ciclu piranozic dau un acid aldonic care are un hidroxil neeterificat în poziţia 4; după oxidare acestea dau acid dimetoxisuccinic. Pe această cale s-a stabilit că fructoza are ciclu piranozic în stare liberă. Fructoza izolată la hidroliza zaharozei (dizaharidă formată din glucoză şi fructoză, v. mai departe) are ciclu furanozic.



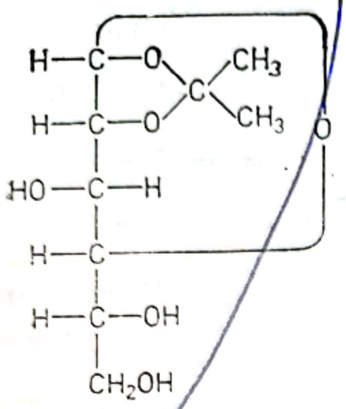
D-Fructopiranoză — D-Fructofuranoză

c) *Acetalizarea grupelor hidroxil.* Monozaharidele care au două grupe hidroxil învecinate în spaţiu (*cis*) dau la tratare cu acetonă, în prezenţa acidului clorhidric, cetali ciclici (izopropiliden-derivaţi). D-Galactoza are două perechi de grupe OH vecine şi dă un diizopropiliden-derivat.

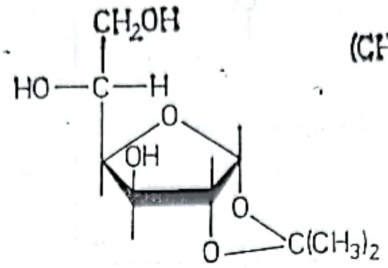


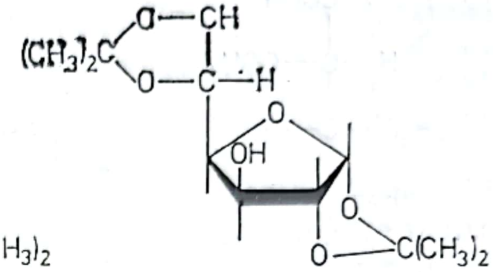
1,2,3,4-Diizopropilidengalactopiranoză
(Diacetongalactoză)

D-Glucopiranoza dă un monoizopropiliden-derivat deoarece are numai doi hidroxili *cis* în anomerul α. Diizopropiliden-derivatul glucozei provine dintr-o formă cu ciclu furanozic.



1,2-Izopropilidenglucofuranoză
(Monoacetonglucoză)

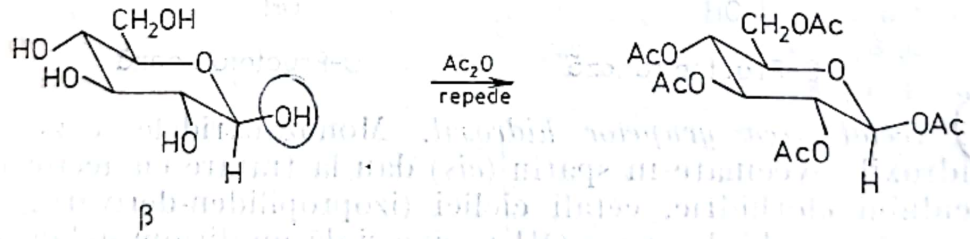




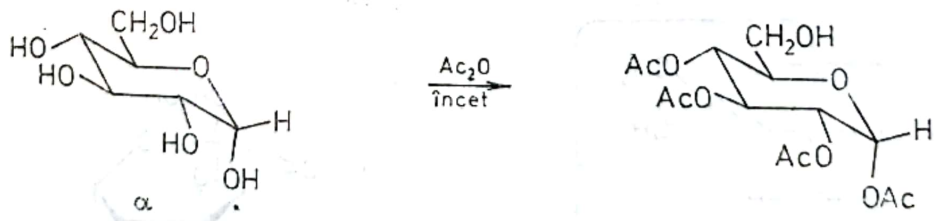
1,2,5,6-Diizopropiliden-
glucofuranoză
(Diacetonglucoză)

Blocarea grupelor hidroxil prin cetalizare se utilizează în sintezele din clasa monozaharidelor.

d. *Esterificarea grupelor hidroxil.* Prin tratarea monozaharidelor cu anhidridă acetică, în prezenţă de catalizatori bazici, sînt esterificate toate grupele hidroxil libere, cu excepţia celui implicat în ciclul piranozic. Anomerii α şi β dau compuşi diferiţi. Anomerul β-D-glucozei, cu hidroxilul glucozidic ecuatorial, reacţionează mai repede decît anomerul α cu OH glucozidic axial. La hidroliză, grupa acetoxi de la hidroxilul glucozidic se hidrolizează mai repede.



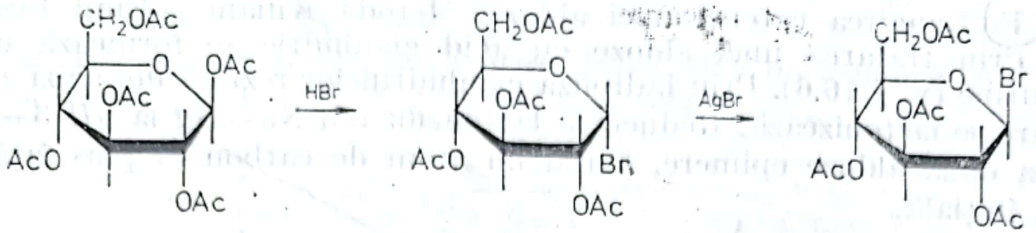
β



α

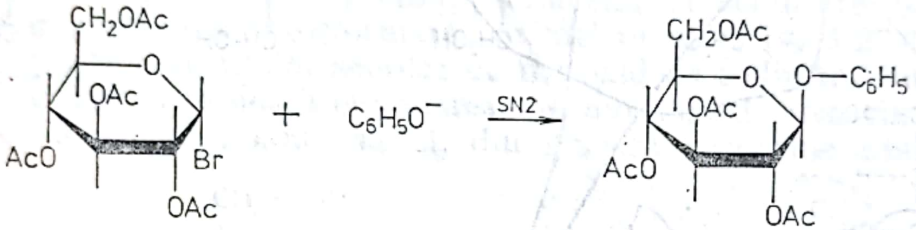
Aceto-halogenoze. Prin tratarea pentaacetatului de β-D-glucoză cu acid bromhidric uscat, în soluţie de acid acetic, sau prin tratarea glucozei anhidre cu bromură de acetil, se obţine α-acetobromglucoza, un compus în care hidroxilul glucozidic a fost înlocuit cu un atom de brom. În cursul acestei reacţii are loc schimbarea configuraţiei la C_1. Prin tratarea α-aceto-bromglucozei cu bromură de argint se formează β-acetobromglucoza, cu inversia configuraţiei la C_1.

Scanned with OKEN Scanner



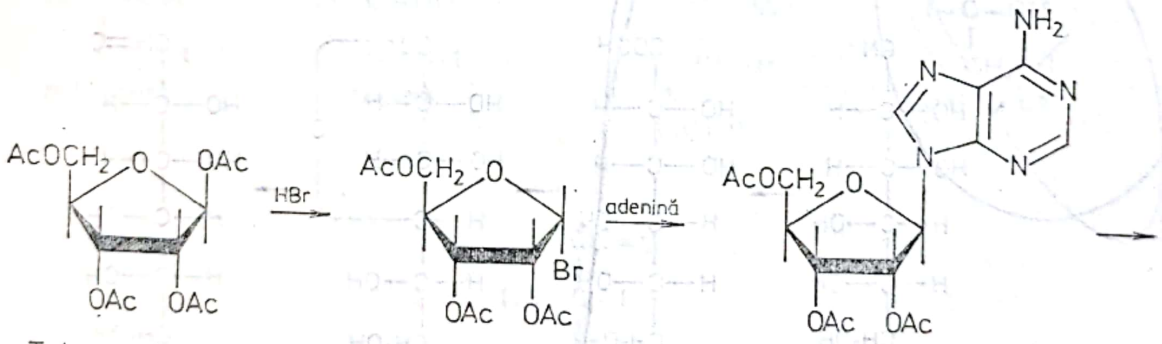
Pentaacetat de β-D-glucoză — α — Acetobromglucoză — β

Acetohalogenozele monozaharidelor se utilizează în sinteze de glicozide fenolice şi de nucleoside. Astfel, prin reacţia α-acetobromglucozei cu fenoxid de sodiu se obţine β-fenilglucozida (reacţie SN2, cu inversia configuraţiei).

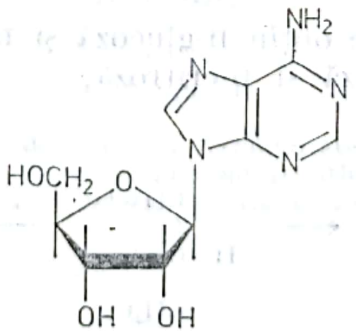


α-Acetobromglucoză — β-Fenilglucozidă

Din acetohalogenoza D-ribofuranozei, la tratare cu adenină, se obţine adenosină.



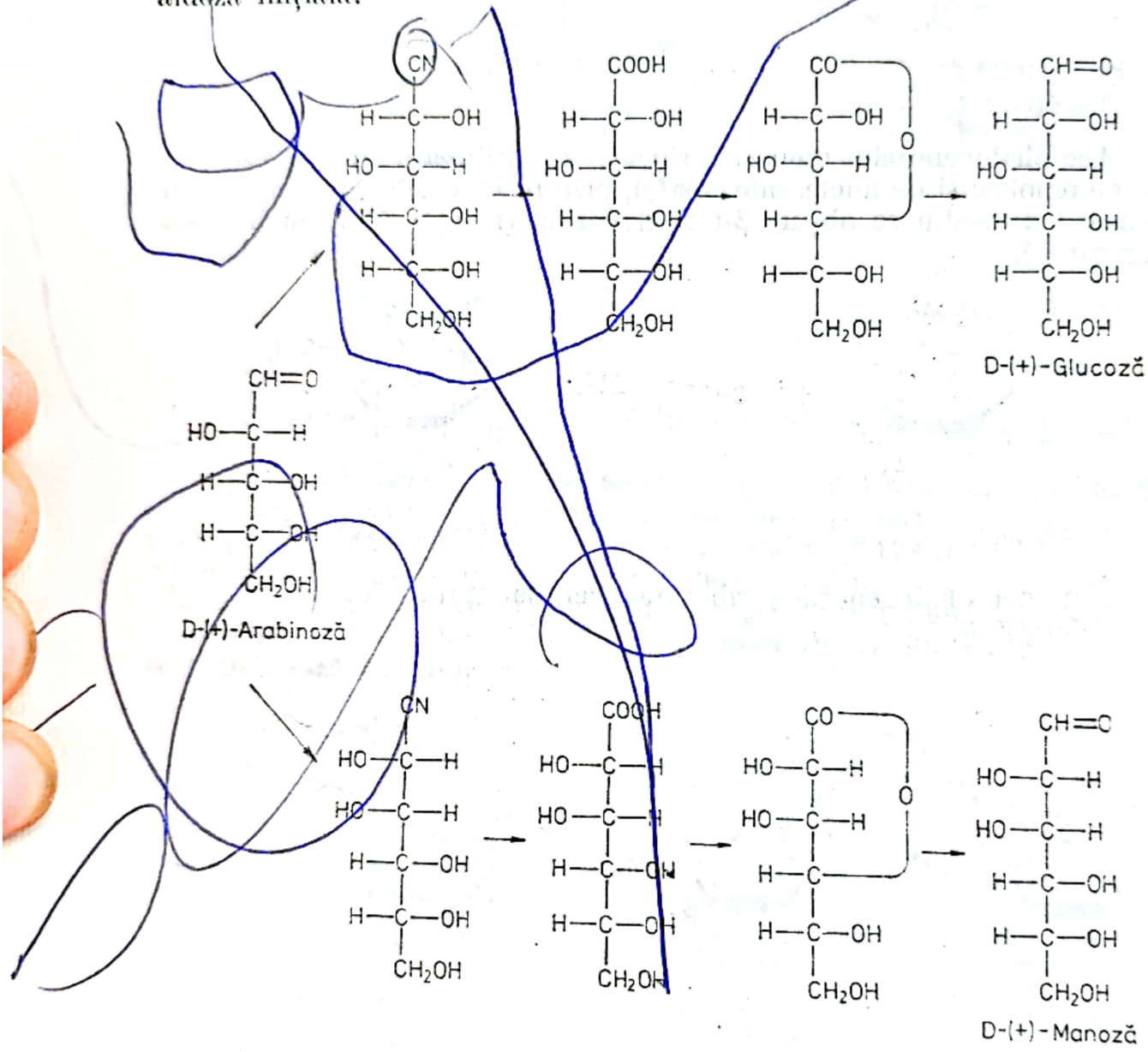
Tetraacetat de β-D-riboză — α-Acetobromriboză — Triacetiladenosină



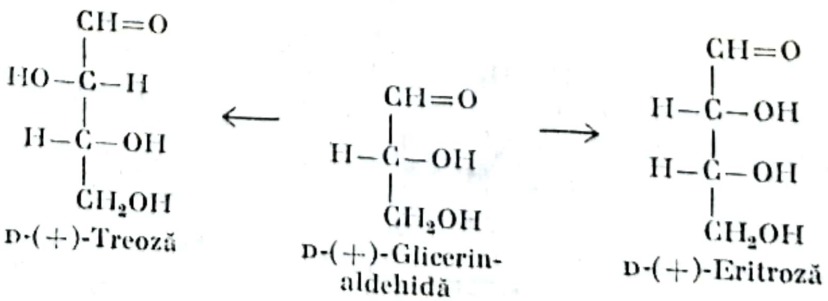
Adenosină

F. Lungirea catenei unei aldoze. Metoda Kiliani — Emil Fischer

Prin tratarea unei aldoze cu acid cianhidric se formează două cianhidrine (v. § 16.6). Prin hidroliza cianhidrinelor rezultă doi acizi aldonici care se lactonizează. Reducerea lactonelor (cu Na—Hg la *pH* 3—3,5) duce la două aldoze epimere, având un atom de carbon în plus faţă de aldoza iniţială.

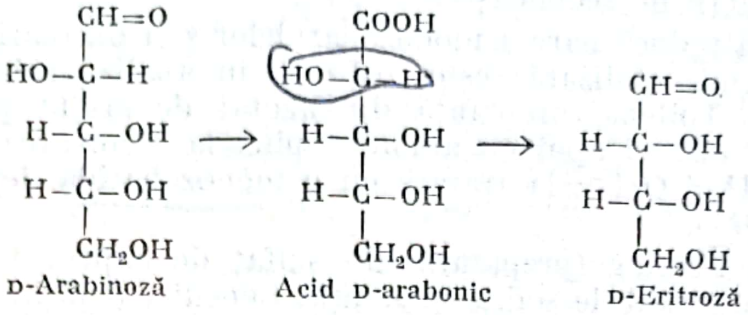


Din D-arabinoză se obţin D-glucoză şi D-manoză; din D-gliceraldehidă se obţin D-treoză şi D-eritroză.

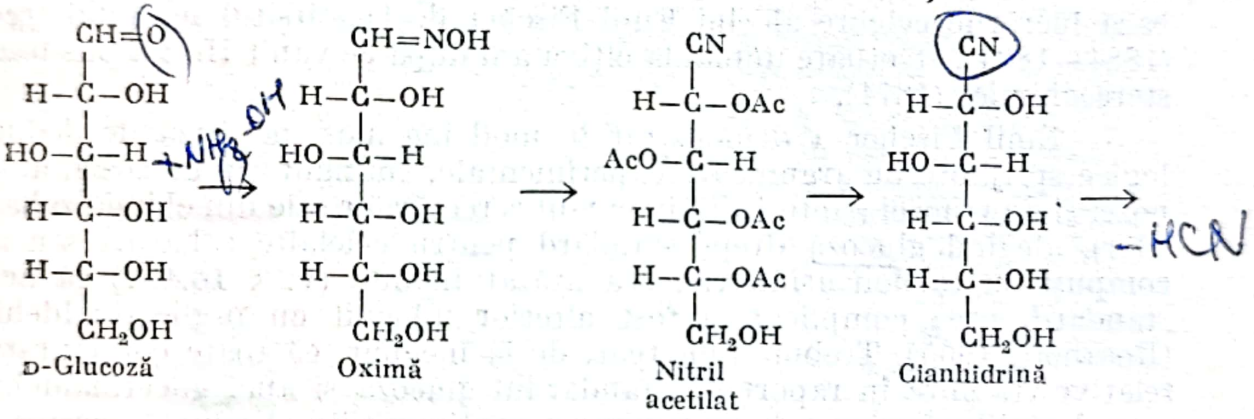


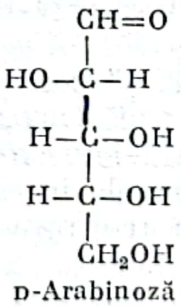
G. Scurtarea catenei unei aldoze

a. Degradarea Ruff constă în oxidarea sării de calciu a unui acid aldonic, cu apă oxigenată în prezenţă de acetat feric.

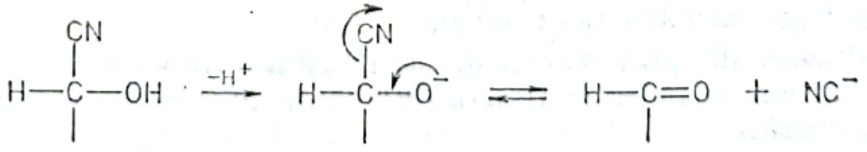


b. Degradarea Wohl porneşte de la oxima aldozei. Prin tratarea oximei cu anhidridă acetică în prezenţă de acetat de sodiu are loc acetilarea grupelor hidroxil şi transformarea oximei în nitril (v. § 27.6.3). La tratarea ulterioară a nitrilului acetilat cu metoxid de sodiu în cloroform, are loc desacetilare şi totodată eliminarea unei molecule de acid cianhidric, formîndu-se aldoza inferioară. Astfel, din glucoză se obţine arabinoză.





Reacţia decurge astfel: prin desacetilarea nitrilului acetilat se formează un hidroxinitril, care de fapt este cianhidrina aldozei cu un atom de carbon mai puţin. În mediu bazic anionul cianhidrinei elimină ionul NC^- (inversul reacţiei de formare) dînd aldoza inferioară.



Metodele de scurtare ale catenei unei monozaharide se aplică şi la dizaharidele care conţin un rest de aldoză cu hidroxilul glicozidic neblocat (maltoză, celobioză; v. § 34.3).

H. Reacţii de recunoaştere

Puterea reducătoare a monozaharidelor şi a dizaharidelor cu grupă aldehidică (semiacetalizată) este utilizată în analiza zaharurilor.

Soluţia Tollens (preparată din azotat de argint prin tratare cu hidroxid de sodiu şi apoi cu amoniac pînă la dizolvarea precipitatului) conţine $Ag(NH_3)_2^+ OH^-$; la tratare cu o monozaharidă depune o oglindă de argint metalic.

Soluţia Fehling (preparată din sulfat de cupru, tartrat de sodiu şi potasiu şi hidroxid de sodiu) şi soluţia Benedict (conţinînd citrat în loc de tartrat) depun un precipitat roşu de oxid cupros, la încălzire cu o monozaharidă.

34.2.4. STABILIREA CONFIGURAŢIILOR MONOZAHARIDELOR

Metodele pentru stabilirea configuraţiilor monozaharidelor au la bază lucrările celebre ale lui Emil Fischer de la sfîrşitul secolului trecut (1884—1894), efectuate numai la cîţiva ani după ce van't Hoff a pus bazele stereochimiei (1874).

Emil Fischer a demonstrat în mod ingenios, pe bază de deducţii logice sprijinite de argumente experimentale, configuraţia glucozei, arabinozei şi a manozei (sintetizată în cursul cercetărilor sale din chimia zaharurilor), alegînd glucoza drept standard pentru celelalte zaharuri sau alţi compuşi cu carbon asimetric. S-a arătat înainte (v. § 16.4.A) că acest standard, prea complicat, a fost ulterior înlocuit cu D-glicerinaldehida (Rosanoff, 1905). Trebuie remarcat, de la început, că toate configuraţiile relative stabilite în raport cu standardul glucoză şi apoi glicerinaldehidă s-au dovedit ulterior a fi conforme cu configuraţiile absolute; acestea au fost stabilite după 1951 cînd Bijvoiet a determinat, prin metoda razelor X, configuraţia absolută a acidului (+)-tartric şi de aici a D-(+)-glicerinaldehidei.

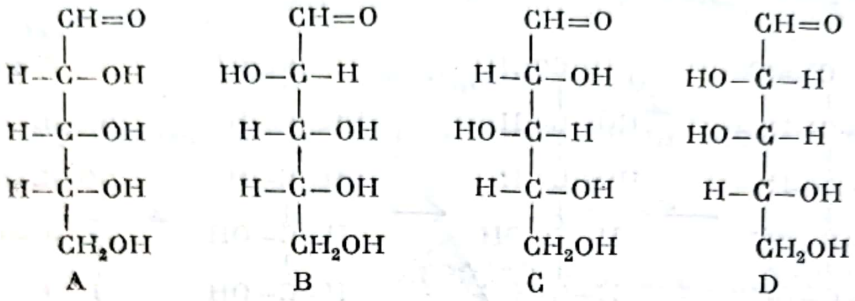
Determinarea configuraţiei glucozei, arabinozei şi a manozei. Emil Fischer a admis, în mod arbitrar, că (+)-glucoza are la atomul de carbon cel mai îndepărtat de grupa aldehidică o configuraţie care corespunde, în formulele de proiecţie, cu formula în care grupa hidroxil este scrisă în dreapta. Pe baza acestei alegeri arbitrare (care s-a dovedit bine inspirată, deşi şansele erau 50%), cele 16 hexoze izomere au fost încadrate în două serii: seria D-glucozei cu acest hidroxil scris în dreapta în formulă şi seria L cu hidroxilul de la C_5 scris în stînga; fiecare termen al seriei D are corespondentul său în seria L în raport de obiect-imagine în oglindă.

Din cele opt configuraţii posibile ale D-glucozei (v. fig. 34.1, p. 495), E. Fischer a argumentat configuraţia **3** atribuită glucozei, valabilă şi în prezent, pe baza următoarelor date.

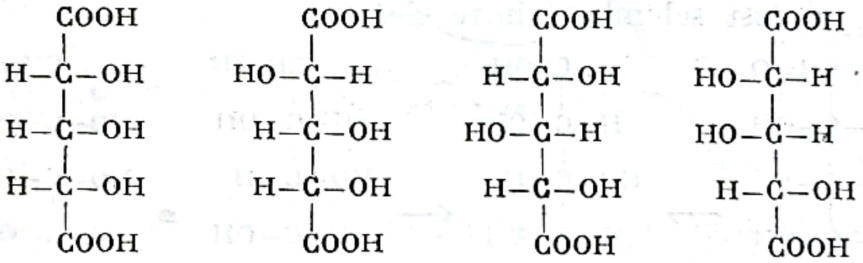
a. Glucoza dă prin reacţii de scurtare a catenei o pentoză în care atomii de carbon asimetrici au configuraţiile atomilor de carbon C_5, C_4 şi C_3 din glucoză.

Scanned with OKEN Scanner

b. Pentoza obţinută din glucoză face parte din seria D şi deci configuraţia ultimului atom de carbon asimetric este definită prin convenţia adoptată, cu grupa hidroxil scrisă în dreapta în formulele de proiecţie Fischer. Pentru configuraţiile atomilor de carbon 2 şi 3 din pentoză există următoarele patru posibilităţi :



Alegerea între cele patru formule s-a făcut pe baza următorului raţionament : dacă pentoza obţinută din glucoză are formula A sau C, acidul zaharic obţinut prin oxidarea ei va avea plan de simetrie şi deci va fi optic inactiv, iar dacă are una din formulele B sau D va forma un acid zaharic optic activ.



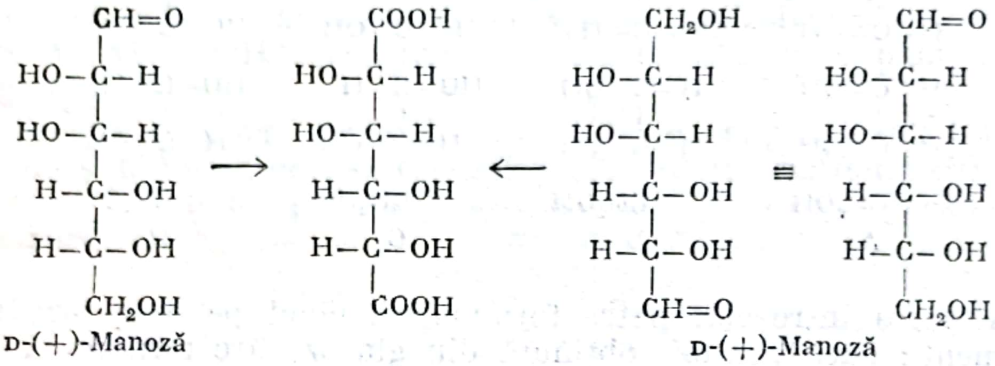
Prin oxidarea pentozei s-a obţinut un acid trihidroxiglutaric (zaharic) optic activ, excluzîndu-se astfel formulele A şi C cu plan de simetrie şi rămînînd probabile formulele B şi D. Această constatare a exclus totodată şi formulele hexozelor derivate din pentozele A şi C, adică formulele **1**, **2**, **5** şi **6** din fig. 34.1. Rămîn probabile pentru glucoză deci formulele **3**, **4**, **7** şi **8**.

Alegerea între formulele B şi D şi atribuirea formulei B pentru D-(—)-arabinoza rezultată prin degradarea glucozei (diferită de L-(+)-arabinoza naturală, obţinută din arabani, polizaharidele arabinozei) a avut la bază următorul raţionament : dacă pentoza are formula B, aldohexozele formate din ea prin lungirea catenei (prin metoda Kiliani — E. Fischer) vor da prin oxidare acizi zaharici optic activi iar dacă are formula D, unul din acizii zaharici va fi optic inactiv.

Prin lungirea catenei pentozei s-a obţinut D-(+)-glucoză şi D-(+)-manoză care au dat la oxidare acid glucozaharic optic activ şi acid manozaharic optic activ. Prin aceasta s-au exclus formulele **7** şi **8** pentru glucoză şi s-a confirmat formula B pentru arabinoză.

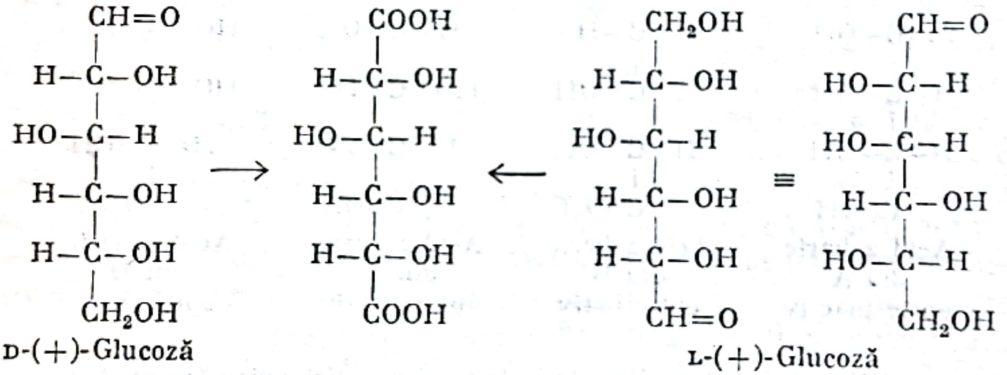
Scanned with OKEN Scanner

c. Alegerea între formulele **3** şi **4** a fost rezolvată de Emil Fischer într-un mod ingenios. Deoarece se stabilise că glucoza şi manoza sînt epimere, ele diferă numai la C_2. Considerînd că glucoza ar avea formula **4** (a manozei), ar trebui să nu poată exista o altă aldohexoză care să dea, prin oxidare, acelaşi acid zaharic ca şi glucoza. Un astfel de zahar ar urma să aibă grupele CH=O şi CH_2OH schimbate între ele, deci un zahar din seria L.



D-(+)-Manoză D-(+)-Manoză

Dacă însă glucoza ar avea formula **3** ar trebui să existe o altă aldohexoză, din seria L, care să dea la oxidare acelaşi acid zaharic ca şi glucoza. Această monozaharidă ar avea formula glucozei în care grupele CH=O şi CH_2OH au fost schimbate între ele.



D-(+)-Glucoză L-(+)-Glucoză

Emil Fischer a sintetizat L-guloza (prin reacţiile descrise la § 34.2.6) care, conform aşteptărilor, a dat la oxidare acelaşi acid zaharic ca şi glucoza; s-a demonstrat astfel că glucoza are formula **3**.

Configuraţiile celorlalte monozaharide au fost determinate în raport cu glucoza sau cu glicerinaldehida, utilizînd aceleaşi raţionamente.

34.2.5. TRANSFORMĂRI BIOCHIMICE ALE HIDRAŢILOR DE CARBON

Transformările biochimice ale hidraţilor de carbon din organismele vii sînt procese care au loc permanent şi prin care organismul animal utilizează rezervele de glicogen pentru sintezele altor compuşi necesari vieţii şi totodată furnizează energia necesară organismului pentru sintezele sale.

Transformările biochimice ale hidraţilor de carbon pot decurge în absenţa oxigenului (*procese anaerobe*) sau în prezenţa oxigenului (*procese aerobe*). Animalele nu pot trăi decît în condiţii aerobe. În ţesuturi există

Scanned with OKEN Scanner

însă procese care decurg anaerob, a căror etape sînt, în linii mari, comune cu transformările biochimice produse de organismele microscopice din drojdia de bere (*Saccharomices cerevisiae*), în cursul fermentaţiei alcoolice (proces anaerob).

Deoarece fermentaţia alcoolică a fost deosebit de bine studiată ne vom referi întîi la acest proces, cu importanţă practică deosebită.

Fermentaţia alcoolică a glucozei constă în transformarea ei în alcool etilic şi bioxid de carbon.

$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2\,C_2H_5OH + 2\,CO_2$$

Etapele acestei transformări sînt redate în schema generală din figura 34.2.

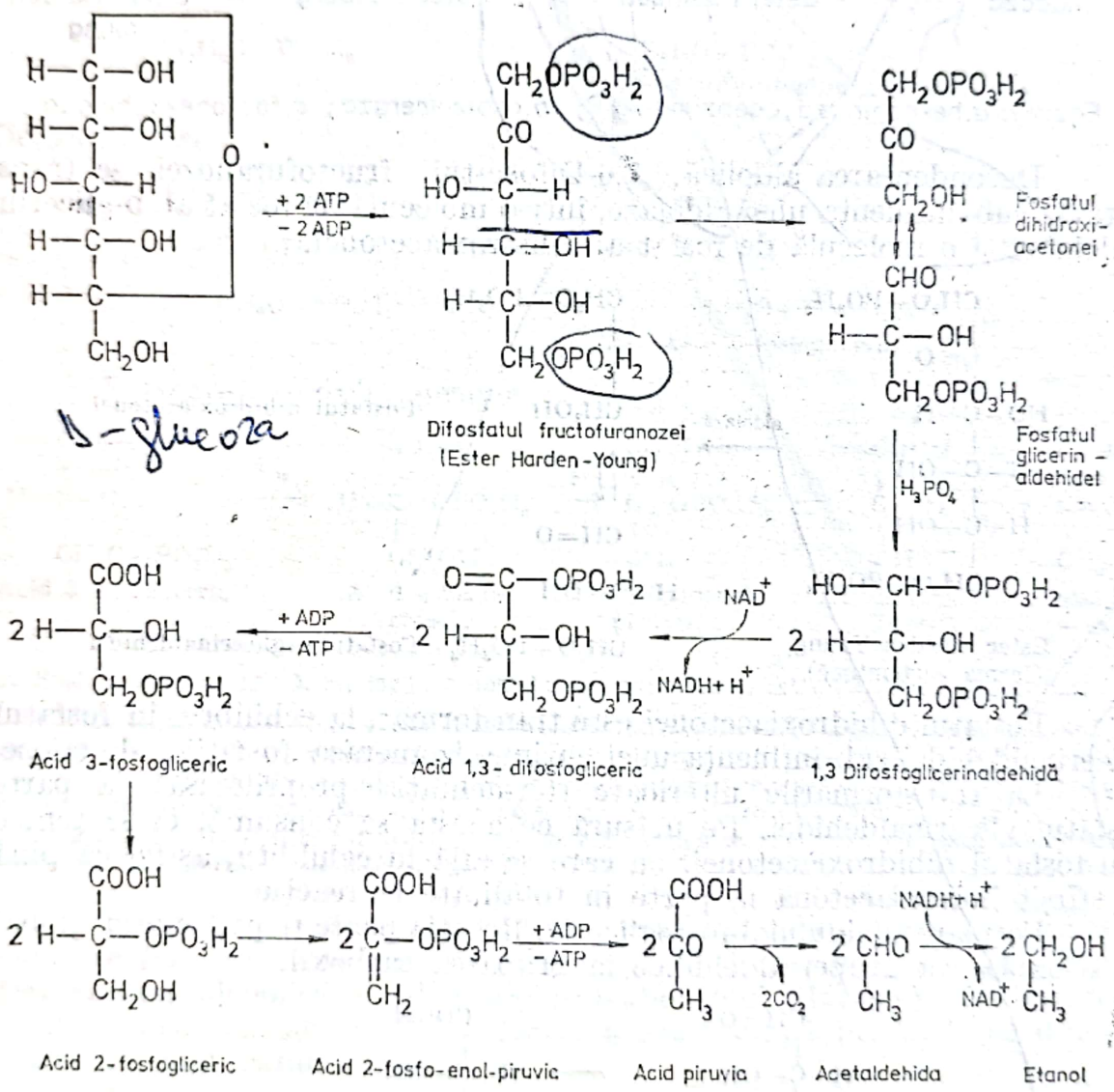
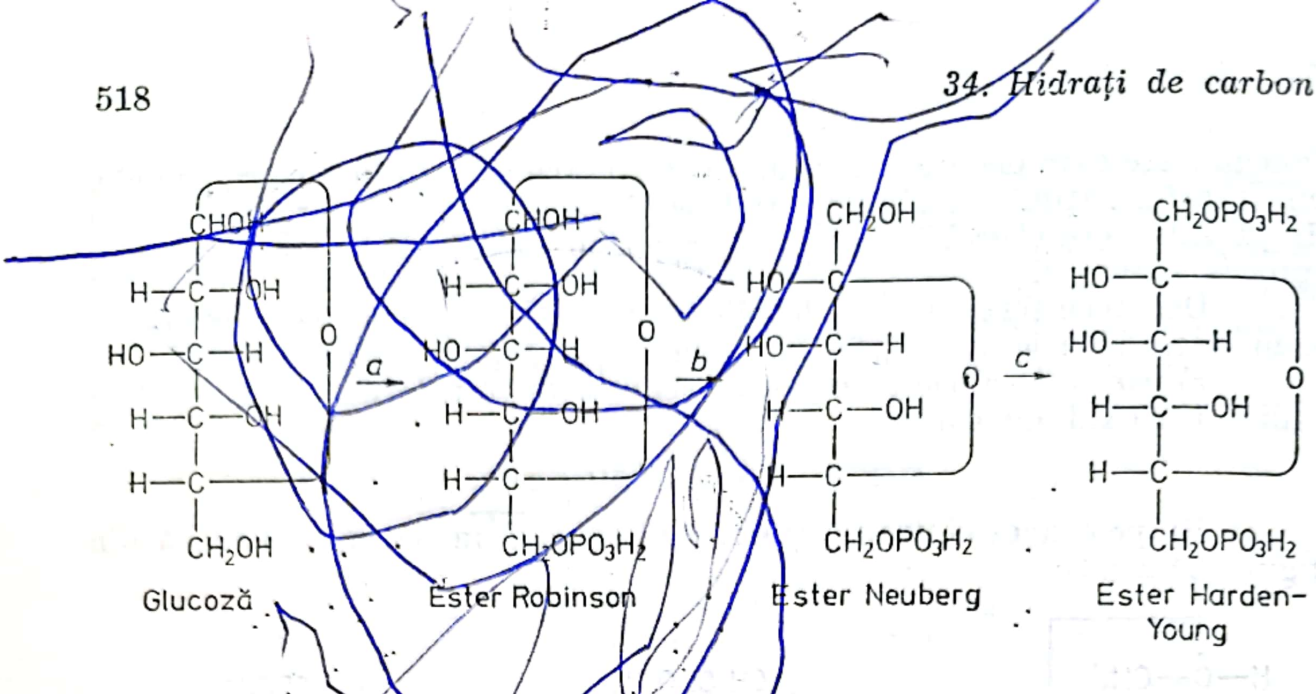


Fig. 34.2. — Schema generală a fermentaţiei alcoolice.

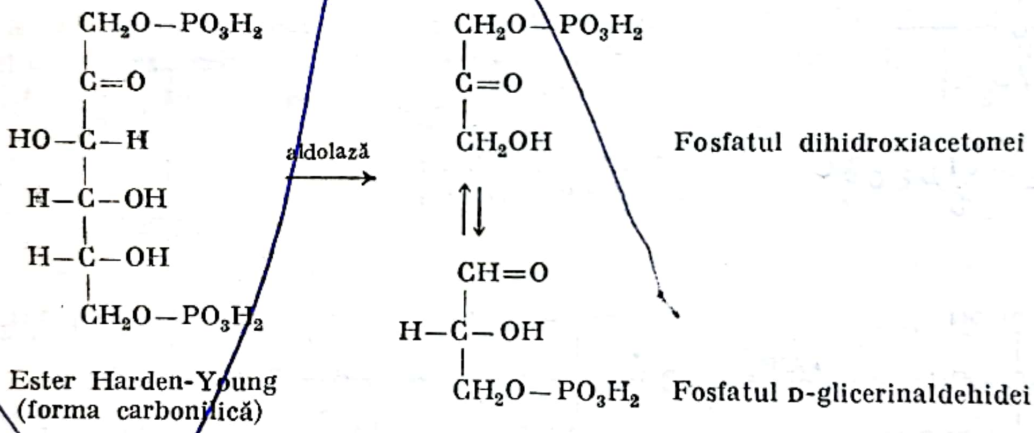
Formarea 1,6-difosfatului fructofuranozei (esterul Harden-Young). Punctul de plecare al fermentaţiei propriu-zise este 1,6-difosfatul fructofuranozei. Acesta ia naştere din glucoză prin intermediul 5-fosfatului de glucopiranoză (ester Robinson) şi 5-fosfatului de fructofuranoză (ester Neuberg); fiecare etapă este catalizată de enzime specifice.

Scanned with OKEN Scanner



Enzime: *a*. hexochinaza, coenzima ATP; *b*. oxoizomeraza; *c*. fosfohexochinaza

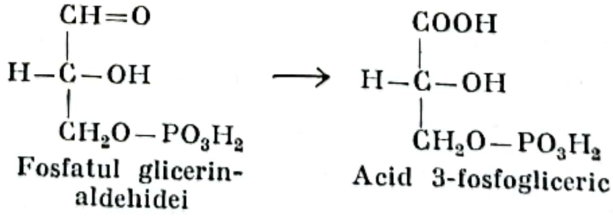
Decondensarea aldolică. 1,6-Difosfatul fructofuranozei se transformă, sub influenţa unei aldolaze, într-o moleculă de fosfat al D-gliceraldehidei şi o moleculă de fosfat al dihidroxiacetonei.



Fosfatul dihidroxiacetonei este transformat, la echilibru, în fosfatul gliceraldehidei sub influenţa unei enzime, izomeraza fosfaţilor de trioze.

La transformările ulterioare (fermentaţia propriu-zisă) ia parte fosfatul gliceraldehidei. Pe măsură ce acesta se consumă, el se reface din fosfatul dihidroxiacetonei, cu care se află în echilibru, astfel că pînă la sfîrşit hidroxiacetona ia parte în totalitate la reacţie.

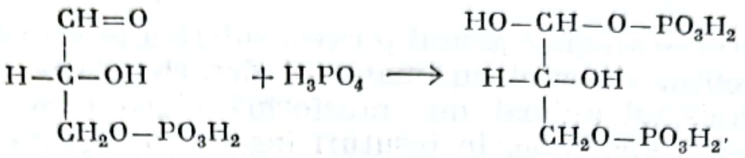
Formarea acidului 3-fosfoglicerinic. Reacţia poate fi prezentată global ca o oxidare a grupei aldehidice la gruparea carboxil.



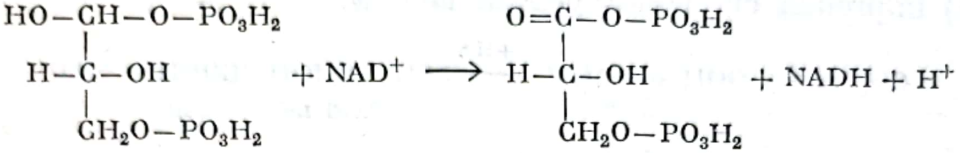
În realitate reacţia aceasta este un proces complex în care are loc întîi o fosforilare a fosfatului gliceraldehidei care este urmată apoi de o dehidrogenare la care participă codehidraza (NAD^+) şi o defosforilare, la

care participă acidul adenosindifosforic (ADP) formînd o moleculă de acid adenosintrifosforic (ATP).

Fosforilarea

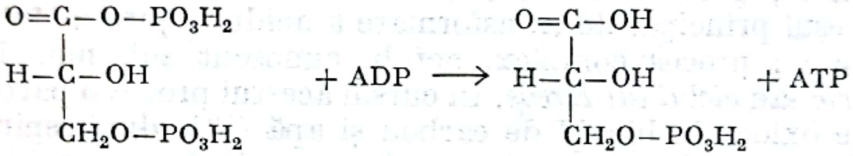


Dehidrogenarea



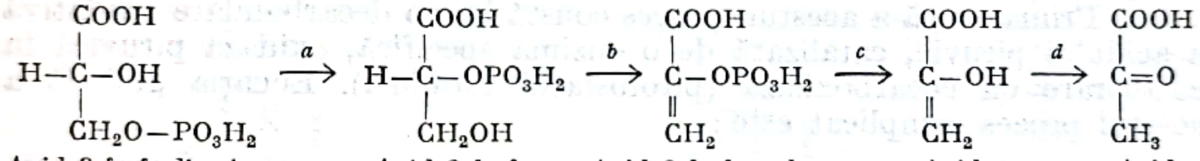
Acid 1,3-difosfogliceric

Defosforilarea



Acid 3-fosfogliceric

Formarea acidului piruvic



Acid 3-fosfogliceric — Acid 2-fosfogliceric — Acid 2-fosfoenolpiruvic — Acid enolpiruvic — Acid piruvic

a. Fosfogliceromutază; *b.* enolază; *c.* fosfokinaza piruvică şi ADP; *d.* proces spontan.

În etapa defosforilării acidului 1,3-difosfogliceric şi în etapa defosforilării acidului fosfoenol-piruvic se formează două molecule de ATP, consumate la fosforilarea iniţială a glucozei.

Făcînd bilanţul energetic al transformării glucozei în acid piruvic, în raport de resturile de fosfat bogate în energie care se consumă sau se formează, rezultă că în acest proces se consumă 2 moli de ADP şi se formează 4 moli de ATP (dacă se consideră că toată dihidroxiacetona este transformată în fosfatul glicerinaldehidei).

Formarea alcoolului etilic în fermentaţia alcoolică şi formarea acidului lactic în ţesuturile animale. Pînă la etapa de formare a acidului piruvic, fermentaţia alcoolică şi glicoliza (metabolismul glucozei) din ţesuturile animale urmează acelaşi curs. De la această etapă procesele se diferenţiază în mod caracteristic.

În fermentaţia alcoolică, complexul enzimatic al drojdiei de bere conţine o enzimă (carboxilază) care produce decarboxilaza acidului piruvic la acetaldehidă.

Enzima care catalizează această reacţie este cocarboxilaza şi coenzima cocarboxilazei, tiamina (difosfatul vitaminei B_1, v. § 32.1.7).

Scanned with OKEN Scanner

Acetaldehida este hidrogenată la etanol de coenzima codehidraza I (NADPH) împreună cu o enzimă, alcool-dehidrogenaza.

$$CH_3-CHO + NADPH + H^+ \longrightarrow CH_3-CH_2-OH + NADP^+$$

În ţesuturile animale acidul piruvic suferă alte transformări. Aceste ţesuturi nu conţin sistemul enzimatic al decarboxilării acidului piruvic de aceea organismul animal nu transformă glucoza în acetaldehidă şi alcool. În condiţii anaerobe, în ţesuturi insuficient aerate, acidul piruvic este transformat în acid L-(+)-lactic sub influenţa hidrocodehidrazei (NADH) împreună cu dehidrogenaza lactică.

$$CH_3-CO-COOH + NADH \xrightarrow{+H^+} \underset{\text{Acid L-(+)-lactic}}{CH_3-CHOH-COOH} + NAD^+$$

Într-un muşchi supus la un efort prelungit, în care aportul de oxigen prin circuitul sanguin este insuficient, se acumulează acid lactic în cantitate mai mare, provocînd durerile caracteristice.

Procesul principal de transformare a acidului piruvic în organismul animal este un proces complex, aerob, cunoscut sub numele de *ciclul acidului citric* sau *ciclul lui Krebs*. În cursul acestui proces o parte din acidul piruvic este oxidat la bioxid de carbon şi apă (CO_2 din respiraţie) furnizînd energie iar restul este transformat într-o serie de compuşi intermediari din care se sintetizează acizi carboxilici din grăsimi, aminoacizi etc., substanţele componente ale organismelor vii.

Prima etapă a acestui proces constă într-o decarbonilare oxidativă a acidului piruvic, catalizată de o enzimă specifică, oxidaza piruvică în colaborare cu cocarboxilaza (pirofosfatul tiaminei). Ecuaţia globală a acestui proces complicat este :

$$CH_3COCOOH + NAD^+ + H_3PO_4 + ADP \longrightarrow CH_3COOH + CO_2 + NADH + ATP + H^+$$

Această reacţie are loc în prezenţa coenzimei A şi evident că acidul acetic formulat în reacţia globală intervine sub formă de acetilcoenzimă A. (Despre formarea $CoA-S-COCH_3$ din acid piruvic v. § 29.4.A, sinteza acizilor din grăsimi).

O altă parte din acidul piruvic este transformat în acid oxalilacetic, care prin condensare cu acidul acetic trece în acid citric. Şirul transformărilor începînd cu acidul citric şi revenind la acid oxalilacetic este redat în figura 34.3.

Reacţia globală a ciclului este :

$$CH_3COOH + 2\,H_2O \longrightarrow 2\,CO_2 + 8\,H$$

Se elimină 2 CO_2 şi 8H şi se consumă 2 H_2O. Atomii de hidrogen fixaţi de NAD^+ sînt cedaţi unor sisteme enzimatice ale respiraţiei (FAD, citocromi conţinînd fer) capabile să transfere hidrogenul la oxigen (v. § 32.5.1). Energia care se eliberează (aprox. 52 kcal) este utilizată pentru sinteza a 4 legături bogate în energie ale acidului ATP (11,5 kcal pentru o legătură). În ciclul acidului citric se formează în total deci 16 legături bogate în energie. Cum dintr-o moleculă de glucoză rezultă două molecule de acid piruvic, înseamnă că ciclul dă 32 de legături bogate în energie. Ţinînd seama de faptul că prin oxidarea unui mol de glucoză la doi moli

Scanned with OKEN Scanner

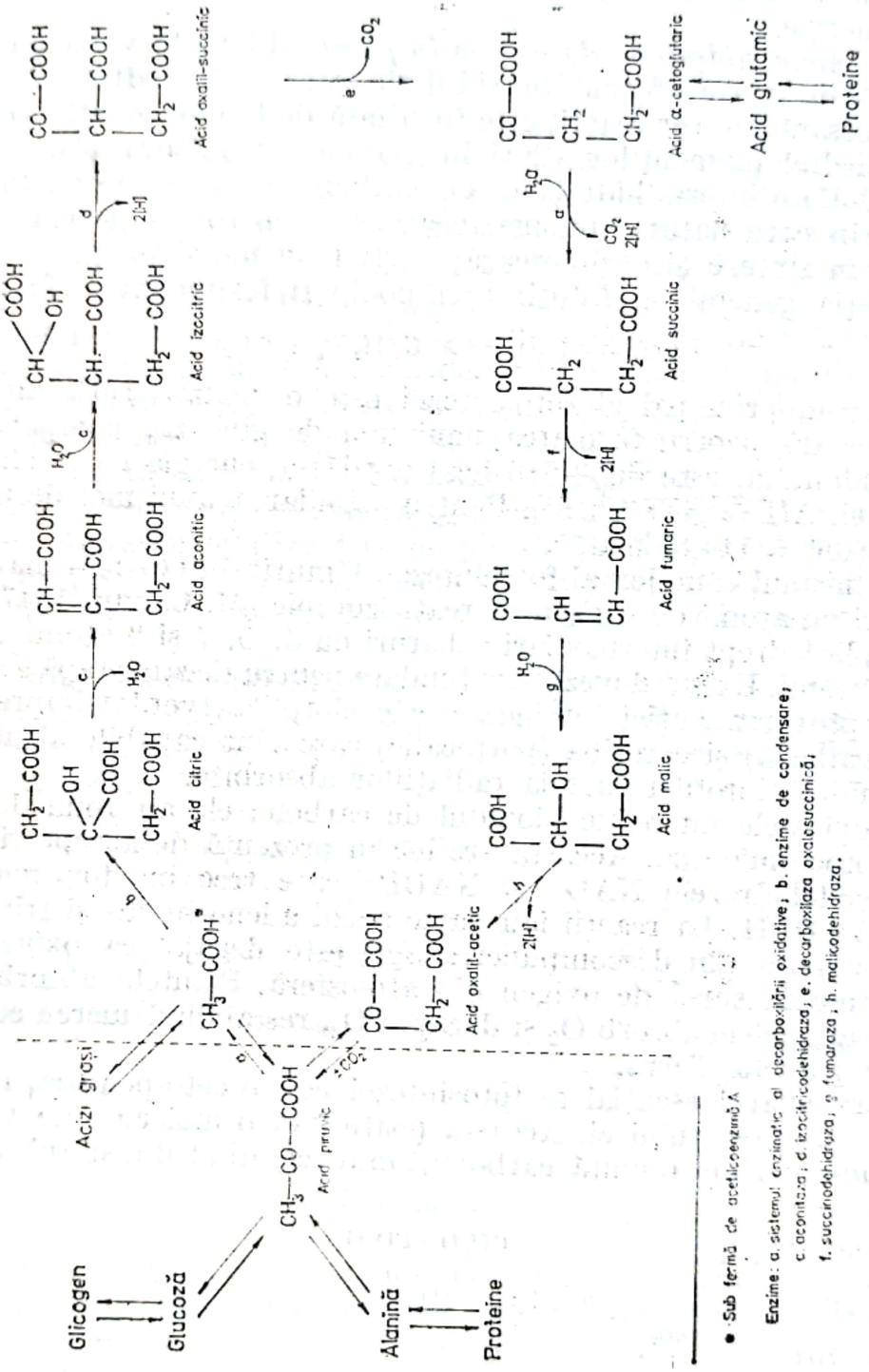


Fig. 34.3. — Ciclul acidului citric (Ciclul lui Krebs).

de acid piruvic se mai formează opt legături bogate în energie, rezultă că oxidarea unui mol de glucoză la bioxid de carbon şi apă conduce la formarea a 40 de legături bogate în energie, reprezentînd 460 kcal.

Din energia glucozei (686 kcal · mol^{-1}, estimată din căldura de ardere, v. mai departe), prin oxidare se transformă aproximativ 67% într-o formă utilizabilă în procese chimice endergonice sau ca producătoare de energie.

Fotosinteza hidraţilor de carbon în plante. Plantele verzi au capacitatea unică de a transforma bioxidul de carbon în hidraţi de carbon. Energia necesară acestor reacţii este furnizată de lumina solară, transmisă prin intermediul pigmenţilor aflaţi în granulele verzi din plante numite cloroplaste. Fotosinteza hidraţilor de carbon în plante este un proces complex prin care natura înmagazinează energie solară pe care o utilizează apoi în sinteze şi o eliberează, parţial, în metabolism.

Ecuaţia generală a fotosintezei poate fi formulată astfel:

$$6\,CO_2 + 6\,H_2O \longrightarrow C_6(H_2O)_6 + 6\,O_2$$

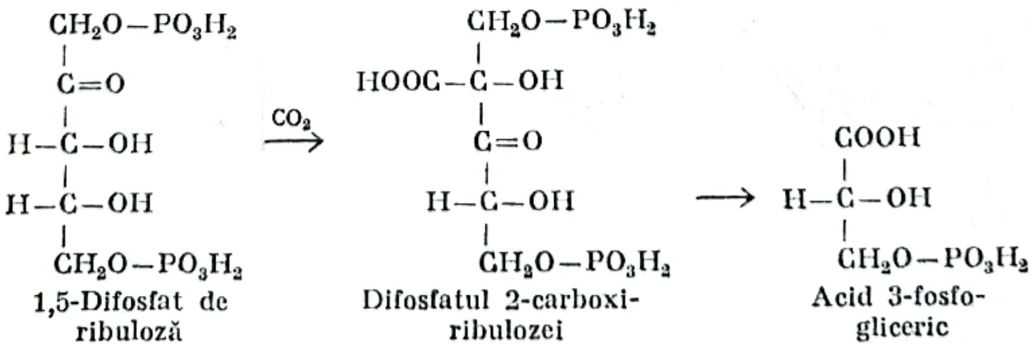
Produsul principal al fotosintezei este o polizaharidă, amidonul; energia necesară pentru formarea unui mol de glucoză, componenta de bază a amidonului, este de +686 kcal (egală cu energia ce se eliberează la arderea ei, $\Delta H = -686$ kcal). Pentru asimilarea unui mol de CO_2 sînt necesare $686/6 = 114{,}3$ kcal.

Mecanismul complex al fotosintezei, lămurit în cea mai mare parte prin lucrări cu atomi de carbon marcaţi izotopic (M. Calvin, 1947—1957, şi alţii) implică drept intermediari zaharuri cu 3, 5, 7 şi 9 atomi în afară de cei cu 6 atomi. Există dovezi bine fundate pentru fiecare etapă a sintezei.

Acceptorul radiaţiei luminoase este clorofila (verde) împreună cu xantofila (galbenă) şi carotina (portocalie) care sînt capabile să absoarbă şi să transmită clorofilei energia radiaţiilor absorbite.

Cloroplastele nu reduc bioxidul de carbon; ele au rolul de a descompune fotochimic apa. Aceasta are loc în prezenţă de acceptori pentru hidrogen, codehidrazele NAD^+ şi $NADP^+$ care trec în dihidroderivaţii NADH şi NADPH. La reacţii iau parte acizii adenosin di- şi trifosforici. Oxigenul provenit din descompunerea apei este degajat ca oxigen molecular şi formează sursa de oxigen din atmosferă. Plantele absorb CO_2 şi degajă O_2; animalele absorb O_2 şi degajă CO_2, restabilind mereu echilibrul natural pe planeta Terra.

Intermediarul esenţial al fotosintezei este o ceto-pentoză, ribuloza, sub forma 1,5-difosfatului ei. Aceasta poate fixa o moleculă de CO_2, sub influenţa unei enzime numită carboxidismutaza, dînd difosfatul carboxiribulozei.



1,5-Difosfat de ribuloză — Difosfatul 2-carboxiribulozei — Acid 3-fosfogliceric

Scanned with OKEN Scanner

Din acidul 3-fosfogliceric rezultă, în mai multe etape, 1,6-difosfat de fructoză. Acesta se retransformă printr-un şir întreg de decondensări şi condensări catalizate de enzime în difosfat de ribuloză, care fixează iar o moleculă de CO_2 şi se reia ciclul de reacţii (ciclul staţionar al fotosintezei). O parte din difosfatul de fructoză este transformat în hexoze şi alţi hidraţi de carbon, proteine şi grăsimi.

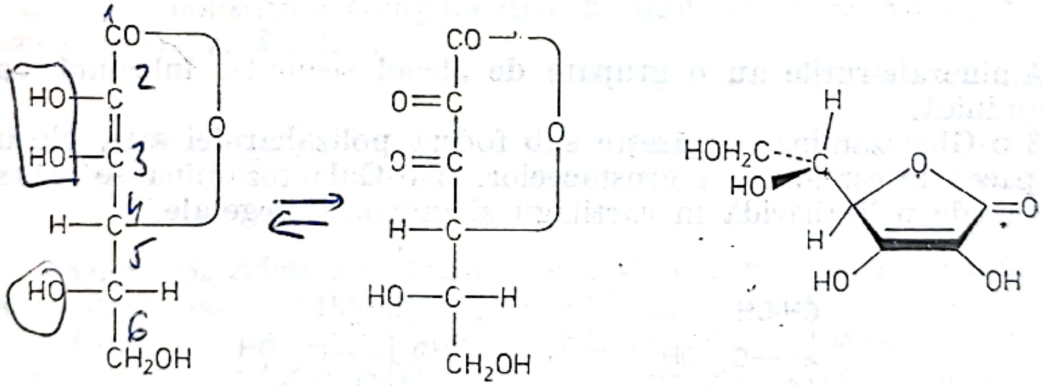
34.2.6. SUBSTANŢE ÎNRUDITE CU HIDRAŢII DE CARBON

Glicozide. Derivaţii cu funcţiune de acetali ai zaharurilor, numiţi glicozide, se găsesc în natură în plante şi au de obicei funcţiuni fiziologice specifice. Cele mai răspîndite sînt glicozidele glucozei (glucozide). Fenolii naturali, acizii fenolici etc., se găsesc în natură sub formă de glucozide. Coloranţii naturali ca de ex. indigoul, antocianele etc., sînt de asemenea conţinute în plante ca glucozide. Amigdalina, glicozida din migdalele amare, este o β-glicozidă a unei dizaharide, genţiobioza, avînd drept aglicon nitrilul acidului mandelic. Ea este hidrolizată de enzima din sucul de migdale amare, emulsina, o β-glicozidază.

Majoritatea glicozidelor naturale sînt β-glicozide.

Acidul ascorbic sau vitamina C. Acidul ascorbic se găseşte în scoarţa capsulelor suprarenale (Szent-Györgyi, 1927). În regnul vegetal acidul ascorbic se găseşte în fructe şi în legume proaspete; în cantităţi mai mari se află în măcieş, lămîi, portocale sau în legume ca spanac, pătrunjel, ardei etc.

Acidul ascorbic are funcţiunea unui dienol şi este un agent reducător puternic; prin oxidare trece în acid dehidroascorbic; procesul este reversibil. Acidul ascorbic este un acid de tăria acizilor carboxilici, datorită grupelor enolice.



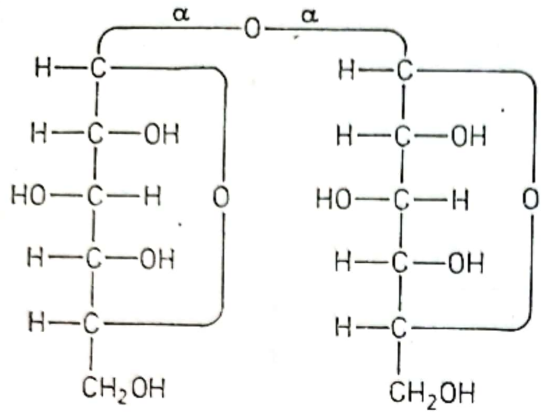
Acid ascorbic Acid dehidroascorbic Acid-L-ascorbic

Acidul ascorbic are funcţiune de vitamină. Lipsa acidului ascorbic (vitamina C) din alimentaţie produce îmbolnăvirea cunoscută sub numele de scorbut.

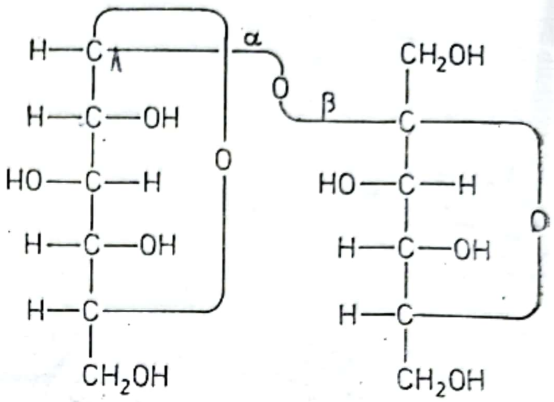
Sinteza industrială a acidului ascorbic porneşte de la D-sorbitol (D-glucitol), obţinut din D-glucoză prin hidrogenare.

Prin oxidarea fermentativă a sorbitolului (cu *Acetobacter suboxidans* sau *A. xylinum*) se obţine L-sorboza care după cetalizare cu acetonă este oxidată la acid 2-ceto-L-gulonic. Prin enolizarea esterului metilic al acestui

această categorie fac parte trehaloza, formată din două resturi de glucoză, şi zaharoza, formată dintr-o moleculă de glucoză şi o moleculă de fructoză.

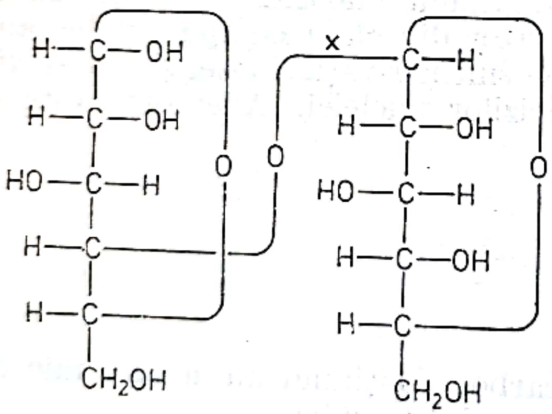


α,α-Trehaloză

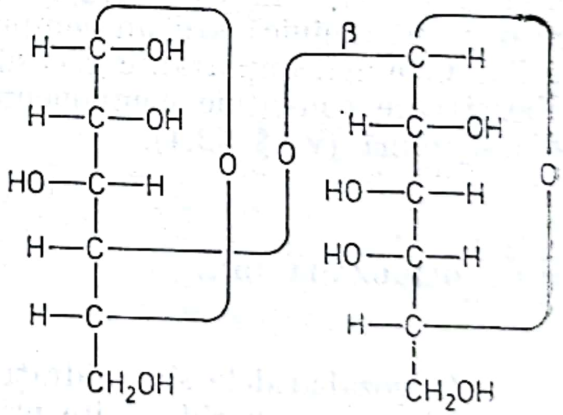


Zaharoză

Legătura între resturile de monozaharide se poate face şi prin eterificarea hidroxilului glicozidic al unei molecule de monozaharidă cu unul din hidroxilii alcoolici ai celeilalte molecule de monozaharidă. Legătura astfel formată se numeşte *legătură monocarbonilică*. Dizaharidele cu legătură monocarbonilică au un hidroxil glicozidic liber, ele dau reacţiile caracteristice ale monozaharidelor (dau osazone, prezintă mutarotaţie, există sub forma a doi anomeri, α şi β, reduc soluţia Fehling); ele se numesc zaharuri reducătoare. Din această categorie fac parte maltoza şi celobioza, dizaharide formate din două resturi de glucoză, şi lactoza, o dizaharidă formată din glucoză şi galactoză (v. mai departe).



x = α, Maltoză
x = β, Celobioză



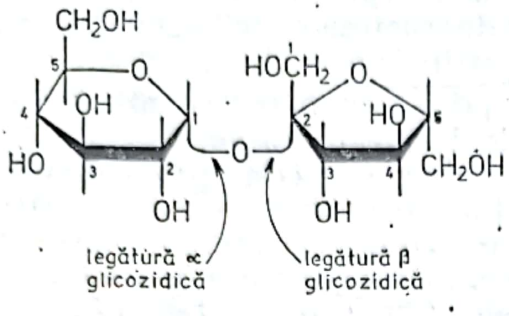
Lactoză

34.3.1. ZAHAROZA

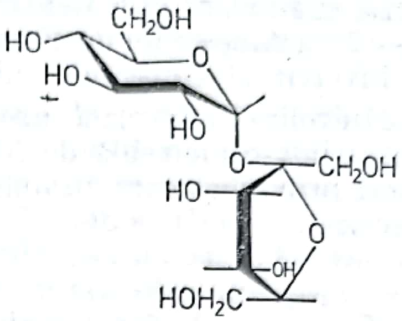
Zaharoza sau zahărul este dizaharida cea mai răspîndită în natură. Se găseşte, în cantităţi mici, în toate plantele în care se produce fotosinteză, în nectarul florilor (alături de glucoză şi de fructoză); sursa industrială pentru zaharoză este trestia de zahăr (din care se separă prin presare) şi sfecla de zahăr (din care se separă prin difuziune în apă).

Scanned with OKEN Scanner

Zaharoza poate fi reprezentată prin formule perspectivice Haworth şi prin formule conformaţionale, în afară de formula de proiecţie Fischer (v. înainte).



Formulă perspectivică

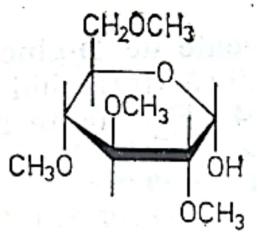


Formulă conformaţională

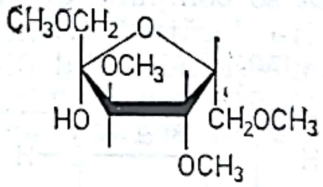
Demonstrarea structurii zaharozei. Zaharoza dă la hidroliză o moleculă de glucoză şi o moleculă de fructoză. Pentru modul de legare al celor două resturi de monozaharide precum şi pentru natura ciclului fiecărei componente există următoarele argumente:

Zaharoza este o dizaharidă nereducătoare, deci legătura între molecula de glucoză şi cea de fructoză are loc prin participarea hidroxilului glicozidic al ambelor molecule; legătura este dicarbonilică.

Natura ciclului în cele două monozaharide se stabileşte prin metoda generală a metilării totale, urmată de hidroliză. Prin metilarea zaharozei se obţine un octametilderivat prin a cărui hidroliză se obţine 2,3,4,6-tetrametil-D-glucopiranoză (identică cu cea obţinută prin metilarea D-glucozei) şi 1,3,4,6-tetrametil-D-fructofuranoză, diferită de cea obţinută prin metilarea D-fructozei. În zaharoză, fructoza se află deci sub forma furanozică.



2,3,4,6-Tetrametil-
-D-glucopiranoză



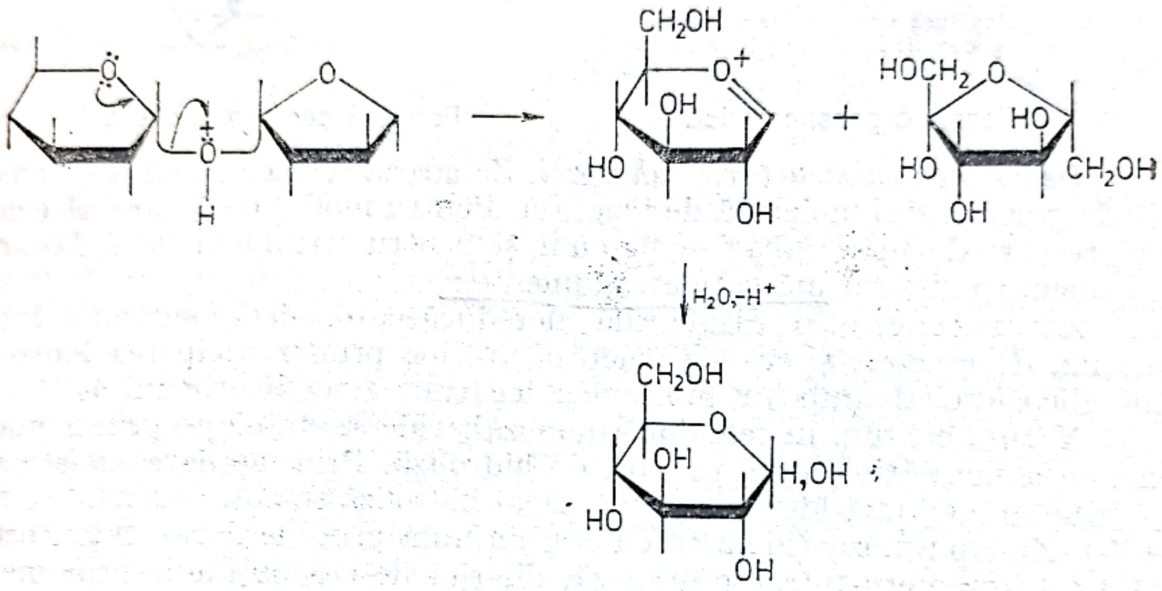
1,3,4,6-Tetrametil-
-D-fructofuranoză

Configuraţia hidroxilului glicozidic al restului de glucoză, respectiv de fructoză, care formează legătura dicarbonilică se determină prin hidroliză enzimatică. Zaharoza este hidrolizată de α-glucozidază (maltaza din drojdia de bere, specifică pentru legături α-glicozidice), ceea ce demonstrează că molecula de glucoză din fructoză provine din anomerul α al glucozei; legătura este α-glicozidică. Deoarece zaharoza este hidrolizată şi de o enzimă specifică pentru hidroliza β-fructofuranozidelor (invertaza sau zaharaza) rezultă că fructoza participă prin anomerul β al fructofuranozei; legătura din partea fructozei este β-glicozidică.

Invertirea zahărului. Fenomenul cunoscut sub numele de invertirea zahărului constă în hidroliza zaharozei, însoţită de schimbarea sensului rotaţiei optice a soluţiei. Zaharoza este dextrogiră ($[\alpha]_D = +66{,}5°$). În

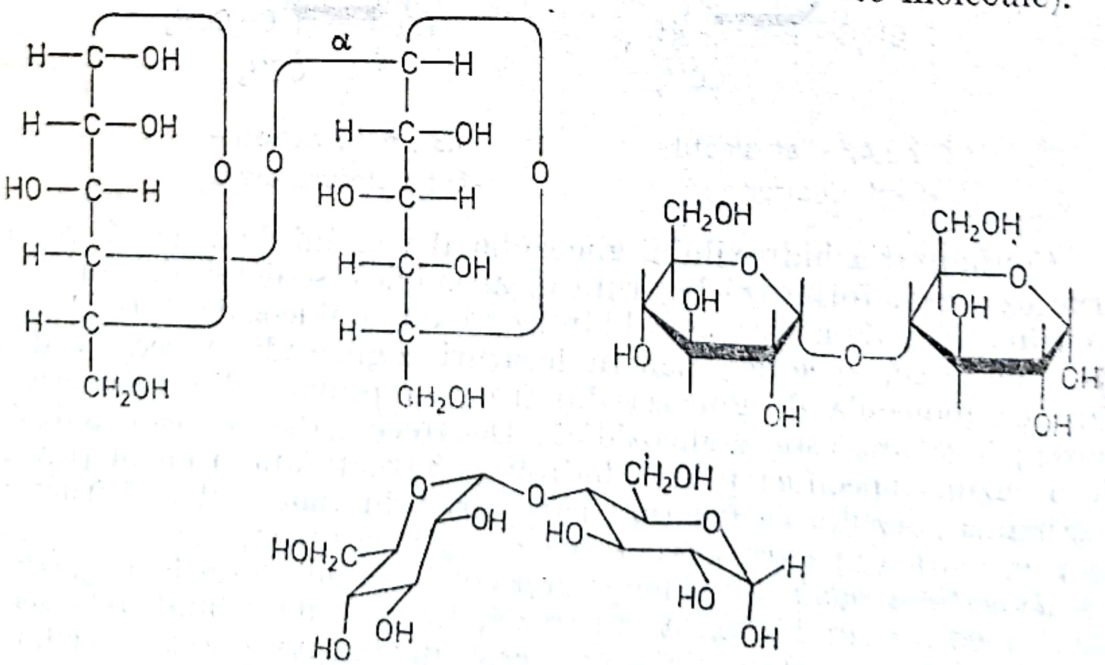
cataliză acidă (chiar în prezenţă de CO_2—H_2O), zaharoza este hidrolizată la D-glucoză, slab dextrogiră, şi D-fructoză, puternic levogiră. Urmărind polarimetric, se observă o scădere a rotaţiei optice pe măsură ce are loc hidroliza şi final soluţia dextrogiră, la început, devine puternic levogiră ($[\alpha]_D$ — 22°). Amestecul de glucoză şi de fructoză astfel rezultat se numeşte zahăr invertit şi constituie mierea artificială.

Hidroliza zaharozei are loc prin protonarea punţii glicozidice, disocierea într-o moleculă de fructoză şi un carbocation al glucopiranozei, stabilizat prin conjugare cu oxigenul învecinat; acesta prin reacţie cu apa, dă glucoză.



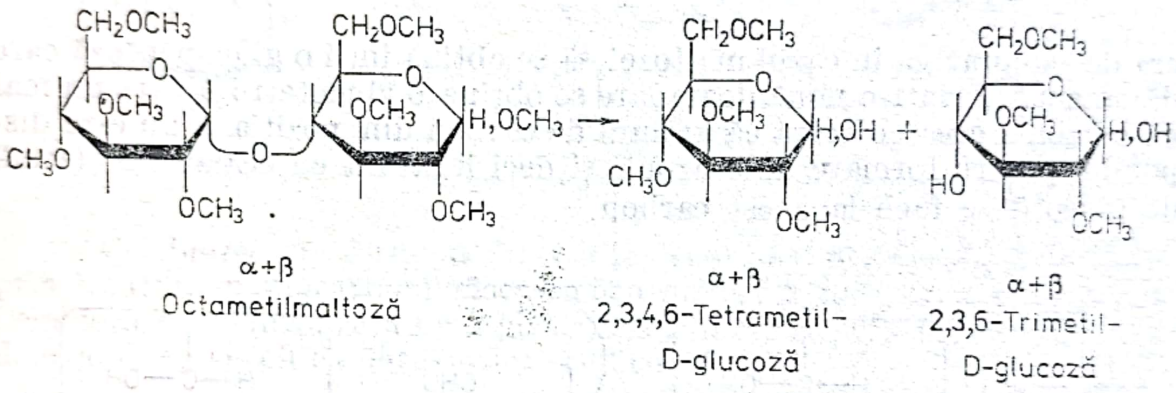
34.3.2. MALTOZA ŞI CELOBIOZA

Maltoza se compune din două molecule de D-glucopiranoză unite între ele printr-o legătură 1,4-monocarbonilică (între hidroxilul glicozidic al unei molecule şi hidroxilul din poziţia 4 al celeilalte molecule).



În stare cristalizată maltoza are hidroxilul glicozidic liber în forma β ($[\alpha]_D = +112°$); în soluţie trece, prin mutarotaţie, în amestecul de echilibru de anomer α şi β ($[\alpha]_D = +130°$). Maltoza dă reacţiile caracteristice ale monozaharidelor. În afară de mutarotaţie, maltoza dă osazonă, se oxidează la acid maltobionic, dă reacţii de degradare Wohl sau Ruff, reduce soluţia Fehling.

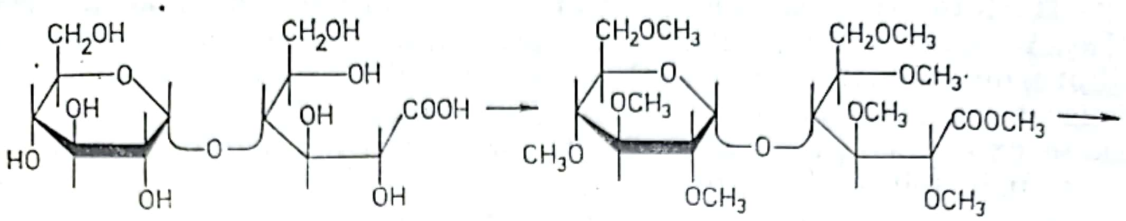
Demonstrarea structurii maltozei. Metoda generală pentru stabiliri de structură în clasa hidraţilor de carbon, metilarea totală urmată de hidroliză şi identificarea monozaharidelor metilate, nu dă rezultate satisfăcătoare în cazul dizaharidelor cu legătură monocarbonilică, ca maltoza sau celobioza. Octametilmaltoza (sau celobioza) dă la hidroliză o moleculă de 2,3,4,6-tetrametilglucoză, identică cu cea obţinută prin metilarea glucopiranozei, ceea ce arată că molecula de glucoză din partea nereducătoare a moleculei conţine un ciclu piranozic. Din partea reducătoare a moleculei de maltoză se obţine 2,3,6-trimetilglucoză. Deoarece în acest compus există două grupe hidroxil neeterificate nu se poate trage nici o concluzie cu privire la hidroxidul care a fost implicat în ciclu şi care a fost implicat în legătura monocarbonilică.



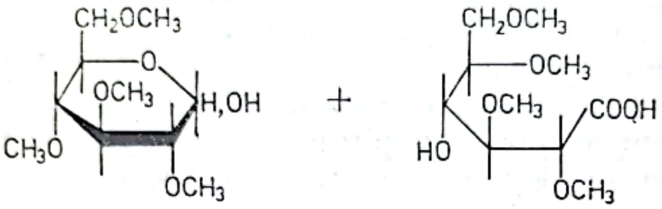
Pentru a obţine informaţii privind poziţia hidroxilului alcoolic implicat în legătura cu hidroxilul glicozidic al celeilalte molecule de glucoză şi implicit cel care este implicat în ciclu au fost imaginate mai multe metode. Vor fi discutate două.

O metodă are la bază desfiinţarea ciclului semiacetalic prin oxidarea maltozei la acid maltobionic (acid maltonic), metilarea acestui acid şi hidroliza legăturii monocarbonilice (Haworth). În aceste condiţii se obţine un acid 2,3,5,6-tetrametil-D-gluconic, în care hidroxilul din poziţia 4 neeterificat este cel care provine din legătura monocarbonilică, alături de 2,3,4,6-tetrametil-glucopiranoză. Astfel se demonstrează că hidroxilul din poziţia 4 face legătura între cele două molecule de glucoză iar hidroxilul din poziţia 5 formează ciclul piranozic. Maltoza este deci o D-glucopiranozido-4-D-glucopiranoză (v. reacţiile pag. 530).

O altă metodă (Zemplen) pentru a demonstra poziţia grupei hidroxil implicate în legătura monocarbonilică are la bază următorul principiu. Se degradează succesiv cu cîte un atom de carbon (prin metoda Wohl, v. § 34.2.3.G.b) molecula de monozaharidă din partea reducătoare a dizaharidei. Dizaharida inferioară se testează cu fenilhidrazină dacă dă osazonă. Deoarece în formarea osazonei sînt implicaţi doi atomi de carbon,

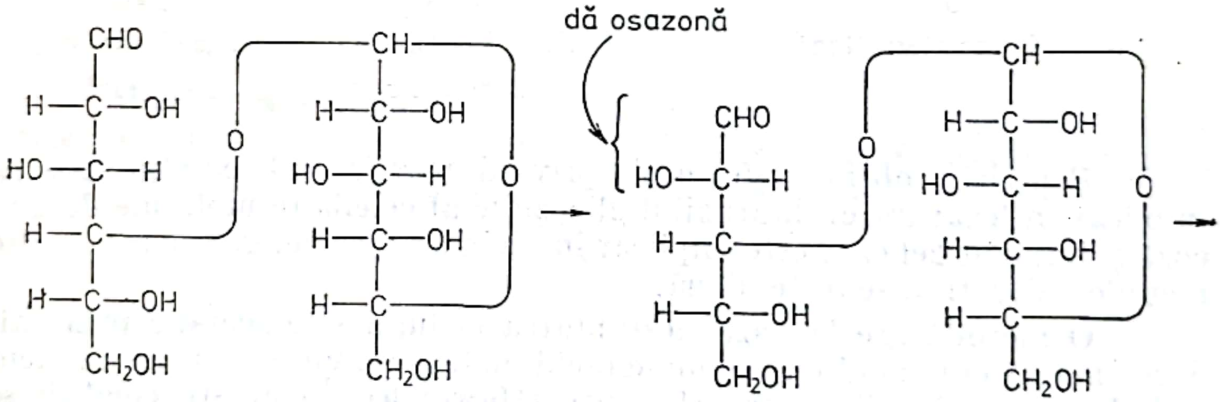


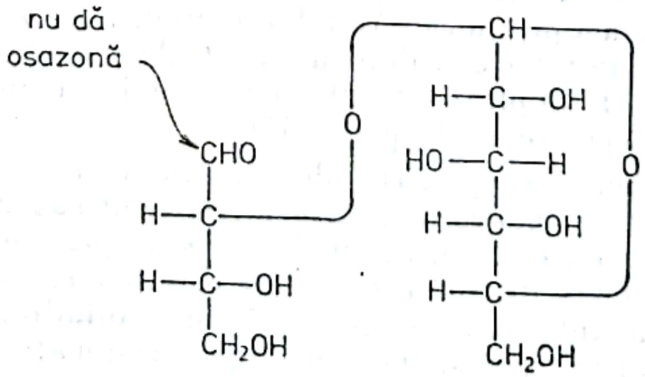
Acid maltonic (maltobionic) — Acid maltonic metilat



α + β 2,3,4,6-Tetrametil-D-glucoză — Acid 2,3,5,6-tetra-metil-D-gluconic

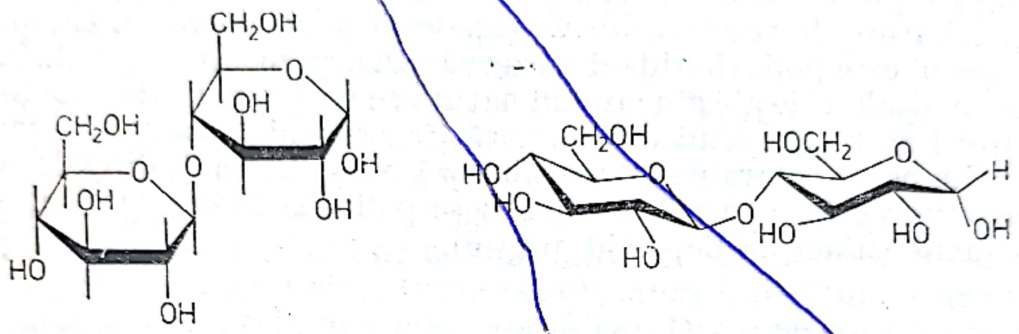
era de aşteptat ca în cazul maltozei să se obţină întîi o glucopentoză care dă osazonă. Printr-o nouă degradare se obţine o glucotetroză care nu mai dă osazonă, ceea ce arată că atomul de carbon din poziţia 4 nu este disponibil pentru formare de osazonă şi deci legătura cu cealaltă moleculă de glucoză se face la acest carbon.





Legătura glicozidică de la carbonul restului nereducător de glucoză al maltozei este hidrolizată de enzima numită maltază, o α-glucozidază, conţinută în drojdia de bere şi în sucul intestinal (de aceea maltoza este hidrolizată în organismul animal). Avînd în vedere specificitatea enzimelor, se consideră că maltoza are o legătură α-glucozidică. Aceeaşi enzimă hidrolizează şi α-metilglucozida obţinută sintetic din anomerul α al glucozei. Deoarece în formulele de proiecţie Fischer, din motive grafice, această legătură este scrisă la stînga, se specifică prin litera α natura legăturii (astfel, formula Fischer corespunde celobiozei).

Celobioza este dizaharida izomeră cu maltoza. Ea se obţine prin hidroliza celulozei. Diferenţa structurală între maltoză şi celobioză este determinată de natura legăturii glicozidice, care în celobioză este o legătură β-glicozidică.

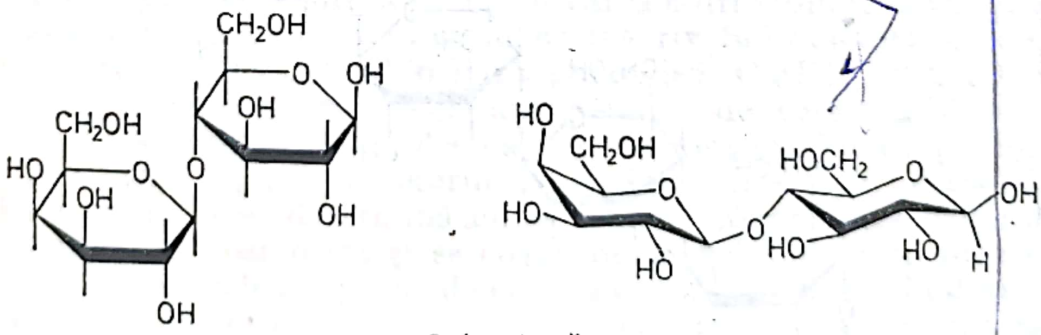


α-Celobioză

Celobioza este formată dintr-o moleculă de D-glucopiranoză unită prin legătură monocarbonilică 1,4 cu o moleculă de β-D-glucopiranoză. Celobioza este hidrolizată de β-glicozidaza emulsina, din sîmburii de migdale amare, specifică legăturilor β-glicozidice.

34.3.3. LACTOZA

Lactoza este o dizaharidă formată din D-glucoză şi D-galactoză. Structura lactozei a fost stabilită prin metodele descrise la maltoză.



β-Lactoză

Prin hidrolize enzimatice s-a stabilit că legătura carbonilică a moleculei de galactoză din lactoză este o legătură β-carbonilică; legătura cu molecula de glucoză este 1,4, iar cele două resturi de monozaharidă se află

Scanned with OKEN Scanner

cu ciclu piranozic. Ca orice dizaharidă cu legătură monocarbonilică are doi anomeri, prezintă mutarotaţie, formează osazonă etc.

În stare cristalizată lactoza se află sub forma anomerului β al restului de glucopiranoză. Anomerul α se precipită la evaporarea zerului; lactoza constituie aprox. 5% din greutatea laptelui

34.4. POLIZAHARIDE

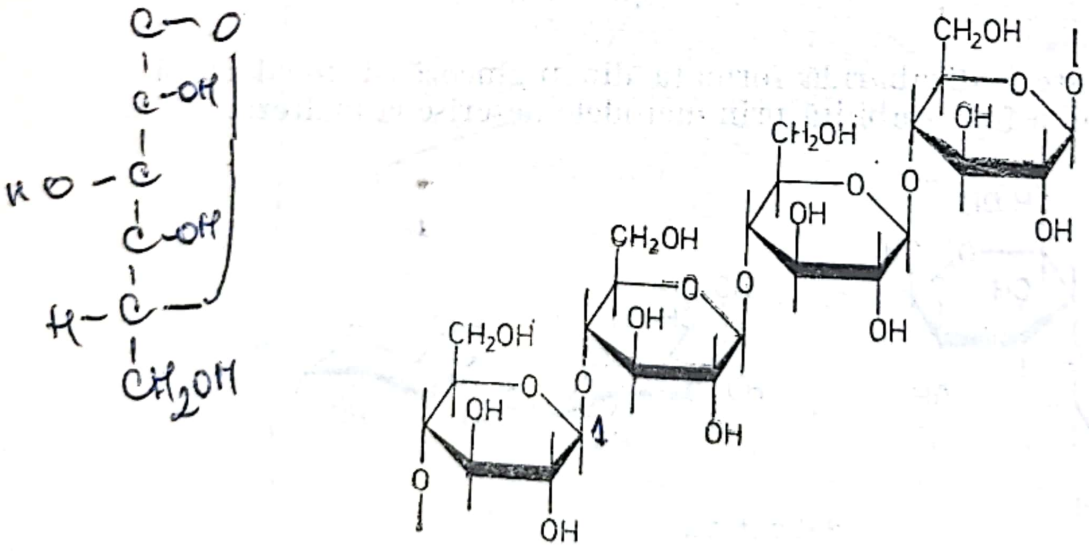
Polizaharidele sînt hidraţi de carbon cu structură macromoleculară formaţi din sute sau mii de resturi de unităţi de monozaharide unite prin legături glicozidice.

Polizaharidele cele mai răspîndite derivă de la glucoză. Astfel, celuloza este polizaharida de schelet din materialele lemnoase, amidonul este polizaharida de rezervă din materiale vegetale (cereale, cartofi etc.) iar glicogenul este polizaharida de rezervă din organismul animal. În afară de aceste polizaharide ale glucozei în natură se găsesc polizaharide formate şi din alte hexoze (manani din manoză, fructozani formaţi din fructoză etc.) sau din pentoze (arabani din arabinoză, xilani formaţi din xiloză etc.). În gumele vegetale şi în peltele se găsesc polizaharide formate din acizi uronici (acid galacturonic, acid pectic).

34.4.1. CELULOZA

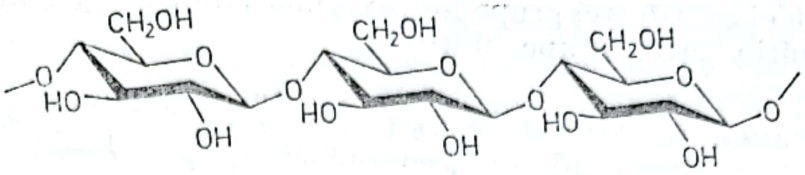
Celuloza, $(C_6H_{10}O_5)$ este o polizaharidă formată din resturi de D-glucopiranoză unite, ca şi în celobioză, prin legături, 1,4-β-glicozidice. Celuloza este hidrolizată de β-glucozidază la celobioză.

Datorită legăturilor β-glucozidice dintre resturile de glucoză, fiecare inel de glucopiranoză este rotit cu 180°, unul faţă de altul, astfel că celuloza formează macromolecule filiforme (Haworth, Freudenberg).



Formula conformaţională a celulozei corespunde unor forme scaun ale tetrahidropiranului, cu grupele hidroxilice orientate ecuatorial şi cu legătura β-glicozidică 1,4 între hidroxili ecuatoriali.

Scanned with OKEN Scanner



Spectrul de raze X al fibrelor de celuloză prezintă zone numite cristalite, în care macromoleculele sînt aşezate mai mult sau mai puţin paralel; acestea sînt întrerupte de zone în care gradul de orientare nu mai este atît de regulat. Macromoleculele avînd lungimi diferite nu se termină în acelaşi loc, ca dealtfel şi la alţi compuşi macromoleculari, ceea ce contribuie la rezistenţa mecanică.

Celuloza formează fibre în care macromoleculele sînt unite între ele prin legături de hidrogen stabilite între grupele hidroxilice ale catenelor.

Existenţa legăturilor de hidrogen între macromolecule conferă celulozei o rezistenţă mecanică deosebită.

Gradul de polimerizare, n, al celulozei variază cu proveniența şi cu modul de prelucrare al materialului, în cursul izolării. El poate varia între 300 şi peste 3 000. Celuloza din lemn poate avea grad de polimerizare între 550—1 250, fibrele de bumbac au grade de polimerizare mai mari, de la 1 200 la 1 300; gradul de polimerizare cel mai mare îl are bumbacul neînălbit. Mătasea artificială (viscoza) obţinută din celuloză are un grad de polimerizare din cele mai mici, 100—500. Deoarece rezistenţa fibrelor este asigurată de legăturile de hidrogen dintre fibre, cu cît gradul de polimerizare este mai mic şi rezistenţa mecanică a fibrei este mai redusă.

Metode pentru determinarea gradului de polimerizare. În operaţiile de determinare a gradului de polimerizare se determină grade de polimerizare medii.

O metodă practică prin simplitatea ei este metoda viscozimetrică (H. Staudinger), bazată pe relaţia între viscozitatea intrinsecă (η) a soluţiei de celuloză şi masa moleculară (M).

$$[\eta] = K_m \cdot M$$

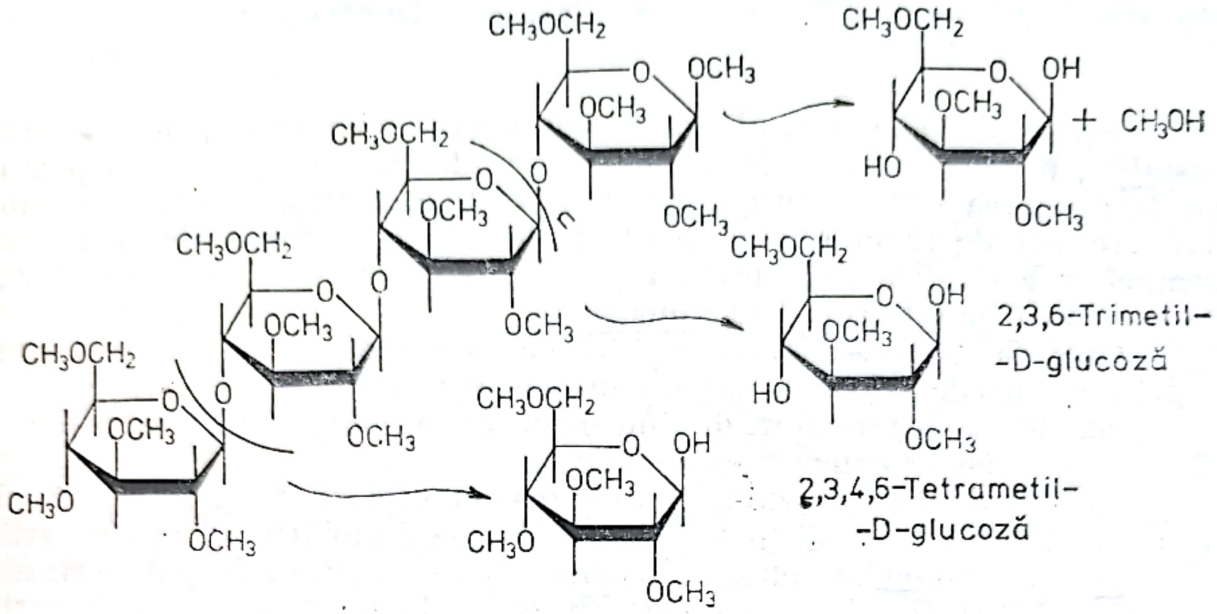
Celuloza este insolubilă în dizolvanţii uzuali. Ea se dizolvă într-o soluţie de cuproxam (obţinută prin dizolvarea hidroxidului cupric, $Cu(OH)_2$, într-o soluţie concentrată de amoniac; reactiv Schweitzer), care conţine hidroxidul tetraaminocupric, o bază puternică, $Cu(NH_3)_4^{2+}\ 2HO^-$.

Prin determinarea viscozităţii soluţiei de celuloză şi cunoscînd valoarea K_m se află masa moleculară şi de aici gradul de polimerizare.

Constanta K_m a fost determinată pentru un număr variat de celuloze. În acest scop se determină masa moleculară a unui derivat al celulozei prin metoda osmotică şi se compară cu cele obţinute prin metoda viscozimetrică a aceleiaşi probe de celuloză netransformată în derivatul ei. Utilizarea metodei osmotice la celuloză nu este posibilă din cauză că dizolvantul care solubilizează celuloza distruge membranele celulei osmometrice, de obicei formate din materiale provenind din celuloză (celofan).

Metoda grupelor marginale. Prin metilarea celulozei se obţine un produs complet metilat. Metilarea se face cu sulfat de metil în prezenţă de hidroxid alcalin. Resturile de glucopiranoză de la mijlocul catenelor

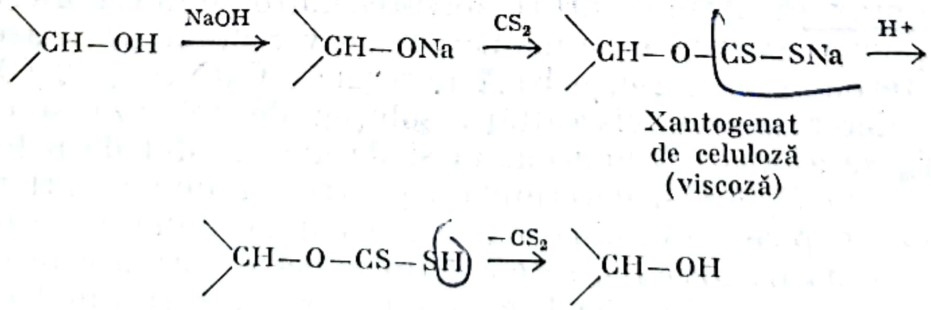
macromoleculei conţin trei grupe hidroxil metilabile iar cele de la capetele catenelor conţin patru grupe hidroxil.



Principiul metodei constă în determinarea conţinutului de tetrametilglucoză faţă de cel de trimetilglucoză ce rezultă după hidroliza celulozei astfel metilate. Din raportul tetrametilglucoză faţă de trimetilglucoză se stabileşte gradul de polimerizare (lungimea catenelor); la grade de polimerizare mari, precizia metodei este mică.

Proprietăţi şi derivaţi ai celulozei. Grupele hidroxil din celuloză, implicate în legături de hidrogen, sînt mai puţin disponibile pentru reacţii chimice. Totuşi celuloza formează eteri (prin metilare cu dimetilsulfat) şi esteri (prin tratare cu acizi organici sau anorganici); prin tratare cu soluţii concentrate de hidroxid de sodiu formează combinaţii sodate numite „alcali-celuloze".

Alcali-celuloza reacţionează cu sulfura de carbon dînd xantogenat de celuloză sau viscoză, o soluţie viscoasă care se filează într-o baie acidă (acid sulfuric), regenerînd celuloza.



Firele obţinute prin procedeul viscozei (mătasea artificială) au grad de polimerizare de aprox. 250—400. Mătasea obţinută din acetat de celuloză (filare după dizolvare în acetonă) este mai puţin rezistentă ($n = 200—250$). Celofibra este mătase viscoză, tăiată în fire scurte şi prelucrată prin toarcere, ca şi bumbacul.

Scanned with OKEN Scanner

Prin tratarea celulozei cu acid azotic se obţin esteri ai celulozei cu acidul azotic. După cantitatea de resturi nitrat raportate la unitatea de glucoză se disting materiale cunoscute sub numele de fulmicoton (12 % N) sau colodiu (10 % N). Fulmicotonul serveşte la fabricarea pulberii fără fum în industria explozivilor. Colodiul în amestec cu camforul formează o masă termoplastică numită celuloid. Celuloidul a servit ca suport pentru filme fotografice şi cinematografice dar din cauza inflamabilităţii sale ridicate (arde şi în absenţă de aer) a fost înlocuit cu acetatul de celuloză, mai puţin inflamabil.

34.4.2. AMIDONUL

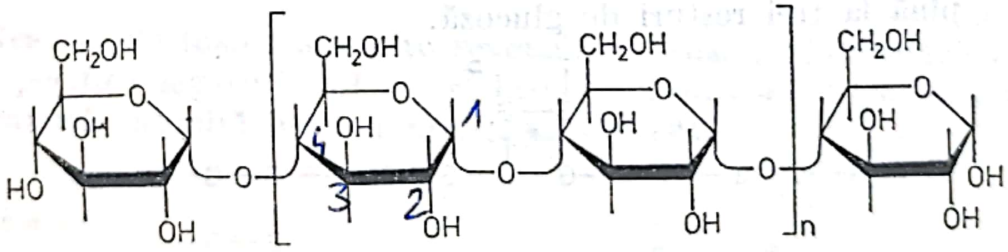
Amidonul este polizaharida de rezervă a plantelor ; se găseşte sub formă de granule în tuberculi sau în seminţele unor plante (cartofi, cereale etc.).

Spre deosebire de celuloză, amidonul nu este o substanţă unitară. El este format din amiloză (10—20 %) şi amilopectină (80—90 %). Atît amiloza cît şi amilopectina sînt polizaharide formate din resturi de D-glucopiranoză unite prin legături α-glucozidice. Prin hidroliza amidonului se obţine D-glucopiranoză. Prin hidroliza enzimatică a amidonului se formează maltoză, cu randament care ajunge pînă la 80 %.

Amidonul are proprietatea de a forma, la încălzire cu apa, soluţii visc oase ca nişte geluri, numite cocă. Numai amilopectina formează coca.

Amiloza dă coloraţie albastră cu iodul ; amilopectina se colorează slab purpuriu.

Amiloza este formată din resturi de D-glucopiranoză unite prin legături monocarbonilice 1,4,α-glicozidice (ca şi în maltoză). Catenele au dimensiuni între 300—1 000 unităţi, în funcţie de specia vegetală. Macromoleculele nu sînt ramificate.

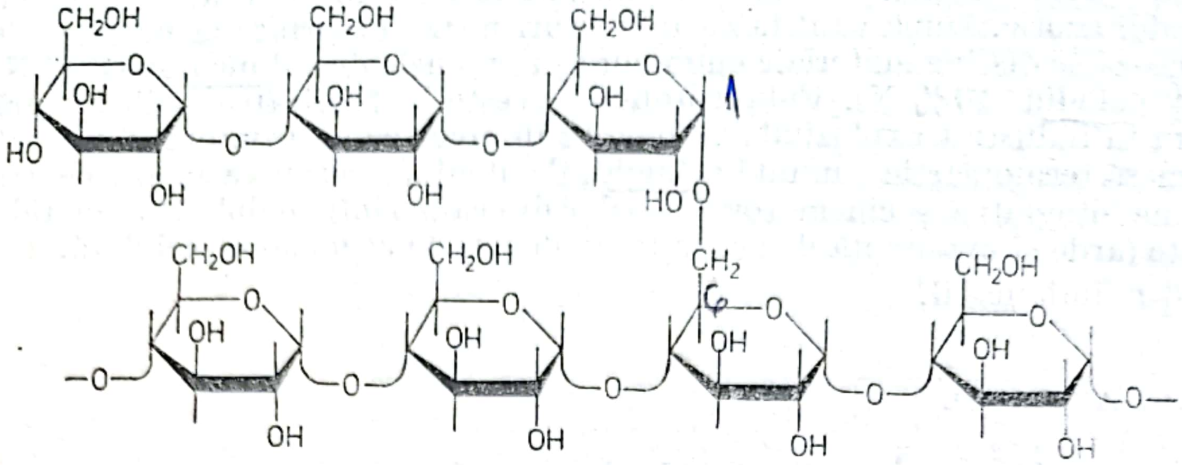


Amiloză

Amiloza este dextrorotatorie, $[\alpha]_D = +220°$.

Amilopectina este ramificată. Ea este compusă din catene de cîte 24 resturi de glucoză. Ramificarea are loc prin legături glicozidice 1,6 (între hidroxilul glucozidic şi hidroxilul grupei de alcool primar), la intervale de 20—25 unităţi de glucoză.

Scanned with OKEN Scanner



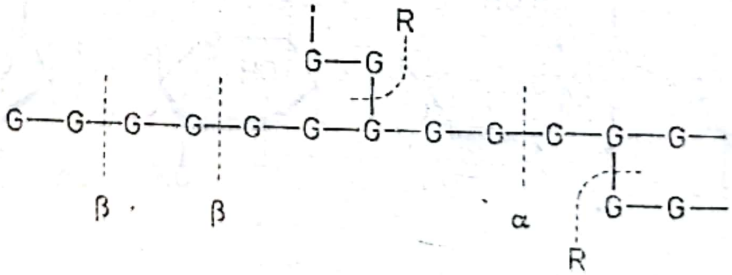
Amilopectină

La determinarea gradului de polimerizare prin metoda grupelor marginale, amilopectina dă un procent mare de tetrametilglucoză, deşi masa moleculară, determinată pe alte căi, ajunge la 1—6 milioane. Aceasta este în concordanţă cu ramificarea avansată a catenei.

Hidroliza enzimatică a amidonului. Amidonul este hidrolizat de enzime din bobul de orz, numite amilaze. Amilazele se găsesc în toate ţesuturile în care se află şi amidon.

Există două amilaze care hidrolizează amidonul: α-amilaza sau amilaza dextrinogenă şi β-amilaza sau amilaza zaharogenă.

β-Amilaza catalizează hidroliza legăturilor 1,4-α-glicozidice începînd de la marginea nereducătoare a catenei şi desprinde succesiv cîte o moleculă de maltoză. β-Amilaza poate hidroliza total amiloza pînă la maltoză. Din amilopectină ea desprinde resturi de maltoză, începînd de la marginile nereducătoare ale catenelor pînă cînd se ajunge la punctele de ramificaţie cu legături 1,6-glicozidice. Acestea nu pot fi hidrolizate de amilază şi de aceea la hidroliza amilopectinei, alături de maltoză, se formează o dextrină (β-dextrină) cu masa moleculară mare, care diferă de amilopectina iniţială prin faptul că are catenele de ramificaţie mai mici, de două pînă la trei resturi de glucoză.



Punctele de ramificare, respectiv legăturile 1,6 sînt hidrolizate de enzime specifice de deramificare, de ex. enzima R din cartofi. Astfel de enzime există şi în muşchi şi în drojdie.

α-Amilaza atacă amiloza şi amilopectina în orice punct al catenei, formînd dextrine (α-dextrine); nu atacă însă punctele de ramificare.

α-Amilaza este inactivă în mediu acid (*pH* 3—3,5); β-amilaza este inactivată la cald (70°).

Fabricarea alcoolului şi a berei. Prima etapă a celor două tehnologii este comună. Întîi se face o hidroliză a amidonului sub acţiunea amilazelor din malţ (bobul de orz încolţit) la temperatura de aprox. 50°. Se formează maltoză şi dextrine. Pentru fabricarea berii se procedează la încălzirea soluţiei la 70° cînd se distruge β-amilaza. Se adaugă apoi drojdie de bere care transformă maltoza în glucoză şi apoi în alcool. Final se obţine berea care conţine dextrinele ce îi dau consistenţa şi gustul caracteristic. La fabricarea alcoolului se adaugă drojdie fără a distruge amilazele (fără încălzirea soluţiei). Drojdia de bere conţine enzime de deramificare care transformă dextrinele ramificate în dextrine neramificate care sînt transformate, de către amilazele prezente, în maltoză, şi final în alcool etilic.

34.4.3. GLICOGENUL

Glicogenul este polizaharida de rezervă din regnul animal; el este format, ca şi amidonul, din resturi de D-glucopiranoză, unite prin legături 1,4-monocarbonilice. Glicogenul se aseamănă structural cu amilopectina. Prin metoda grupelor marginale se apreciază că au loc ramificări la 6—10 resturi de glucoză. Greutatea moleculară a glicogenului atinge 1 milion. Glicogenul nu difuzează prin membranele celulare. El constituie o rezervă de energie a organismului.

Glicogenul este sintetizat în ficat din glucoză; el se formează din glucoză şi în fiecare celulă. La sinteza glicogenului ia parte acidul adenosintrifosforic.

$$\text{Glucoză} + \text{ATP} \rightleftarrows \text{6-Fosfat de glucoză} \rightleftarrows \text{1-Fosfat de glucoză} \rightleftarrows \text{Glicogen}$$

În cursul glicolizei, glicogenul reacţionează cu fosfat anorganic sub acţiunea enzimei fosforilaza formînd 1-fosfat de glucoză.

$$\text{Glicogen} + \text{Fosfat anorganic} \rightleftarrows \text{1-Fosfat de glucoză}$$

Reacţia de fosforilare este reversibilă. Enzima fosforilării este o enzimă specifică legăturii 1,4-glicozidice. Ramificările sînt catalizate de o altă enzimă, numită enzima Q (Haworth, 1944).

Întrebări

• 34.1. Scrieţi formulele de proiecţie Fischer ale aldozelor din seria D. Arătaţi numirile lor. Marcaţi atomii de carbon chirali. Prevedeţi numărul de stereoizomeri.

• 34.2. Luînd drept exemplu glucoza, definiţi următorii termeni:
a. structură ciclică sau semiacetalică, b. anomer α şi anomer β, c. formulă perspectivică Haworth d. formulă de configuraţie, e. structură piranozică, f. structură furanozică, g. hidroxil glicozidic, h. legătură glicozidică, i. aglicon.

• 34.3. Scrieţi formulele ciclice (proiecţie Haworth şi de configuraţie) ale următoarelor monozaharide:
a. glucoza, b. manoza, c. galactoza, d. fructoza e. arabinoza, f. xiloza, g. riboza.

Scanned with OKEN Scanner

Care au ciclu piranozic şi care furanozic? Tetrozele au formule ciclice? explicaţi răspunsul. Scrieţi conformerul predominant al glucopiranozei şi justificaţi de ce predomină unul din anomeri (care?). Daţi denumirea completă a glucozei şi a fructozei.

● 34.4. Arătaţi ce se obţine la tratarea unei aldoze cu următorii reactivi :

a. apă de brom, b. acid azotic, c. HCl, d. $CH_3OH + HCl$, e. $CH_3I + NaOH$, f. anhidridă acetică, g. fenilhidrazină, h. hidroxilamină, i. acid periodic, j. acid cianhidric.

● 34.5. Cîte lactone se formează la oxidarea glucozei? Arătaţi care din ele (şi cum?) poate servi la transformarea D-glucozei în L-guloză. L-guloza este un zahar natural?

● 34.6. Ce se obţine la oxidarea acetalului unei hexoze? Cum se numesc acizii rezultaţi?

● 34.7. Demonstraţi natura ciclului piranozic al următoarelor hexoze : a. glucoza, b. manoza, c. galactoza, d. fructoza.

● 34.8. Daţi exemple de monozaharide epimere în seria : a. hexoze, b. pentoze, c. tetroze, d. trioze. În ce condiţii are loc epimerizarea?

● 34.9. Care sînt hexozele care dau aceeaşi osazonă? Arătaţi cum se transformă o hexoză în epimerul ei prin intermediul osazonei.

● 34.10. Scrieţi pentozele care dau aceeaşi osazonă. Desoxiriboza formează osazonă? Explicaţi.

● 34.11. Scrieţi reacţiile pentru lungirea catenei unei aldoze prin metoda Kiliani-Emil Fischer. Luaţi ca exemplu a. glicerinaldehida, b. arabinoza, c. glucoza.

● 34.12. La lungirea catenei prin metoda Kiliani-E. Fischer se creează un atom de carbon asimetric. Arătaţi dacă cele două configuraţii posibile la acest atom chiral nou creat apar cu egală probabilitate. Justificaţi răspunsul.

● 34.13. Arătaţi monozaharidele care se formează la lungirea catenei D-ribozei.

● 34.14. Scrieţi monozaharidele care dau la scurtarea catenei (Wohl sau Ruff) D-(+)-xiloză. Demonstraţi configuraţia xilozei.

● 34.15. Arătaţi cum s-a demonstrat configuraţia glucozei de către Emil Fischer.

● 34.16. Scrieţi etapele fermentaţiei alcoolice.

a. Arătaţi prin ce diferă glicoliza din ţesuturile animale de fermentaţia alcoolică.

b. Care sînt transformările acidului piruvic în cursul fermentaţiei şi care sînt transformările în muşchiul aerat şi în muşchiul neaerat.

c. Arătaţi etapele consumatoare de energie şi cele furnizoare de energie în cursul fermentaţiei. Cum se compensează?

● 34.17. Scrieţi formulele D-maltozei (Fischer, Haworth şi de configuraţie). Scrieţi formulele D-celobiozei.

a. Care este natura legăturii între cele două monozaharide?

b. Maltoza şi celobioza sînt zaharuri reducătoare sau nereducătoare ? Prezintă sau nu mutarotaţie?

● 34.18. Scrieţi formula lactozei. Prin ce diferă de maltoză şi celobioză?

● 34.19. O dizaharidă, trehaloza, este formată din două molecule de D-glucopiranoză unite prin legături dicarbonilice.

a. Scrieţi formula acestei dizaharide. Cîte forme sînt posibile?

b. Arătaţi cum se comportă faţă de soluţia Fehling.

c. Arătaţi metodele pentru stabilirea structurii şi a naturii ciclului, a tipului de legătură.

● 34.20. Demonstraţi structura maltozei, celobiozei şi a zaharozei.

● 34.21. Care din următoarele dizaharide prezintă mutarotaţie : a. maltoza, b. celobioza, c. zaharoza, d. trehaloza?

● 34.22. Care este structura celulozei? Reprezentaţi o porţiune prin formula Haworth şi de configuraţie.

a. Arătaţi cum se determină gradul de polimerizare.

b. Care este dizolvantul celulozei? Explicaţi modul de acţiune.

c. Ce se înţelege prin metilceluloză? Explicaţi solubilitatea acestui compus în celosolv.

d. Ce raţionament are la bază metoda grupelor marginale? Cum se află gradul de polimerizare prin această metodă?

e. Ce este xantogenatul de celuloză? La ce serveşte?

f. Cîte feluri de nitraţi de celuloză au utilizări practice?

Scanned with OKEN Scanner

● 34.23. Arătaţi natura polizaharidelor componente ale amidonului.

a. Care sînt rezultatele determinării gradului de polimerizare prin metoda grupelor marginale la amiloză şi la amilopectină?

b. Ce se obţine la hidroliza enzimatică a amidonului?

c. Cum acţionează α-amilaza? dar β-amilaza?

● 34.24. Arătaţi cum se poate obţine din amidon a. alcool etilic, b. dextrine (bere).

● 34.25. Arătaţi prin ce diferă glicogenul de amidon.

● 34.26. Cum se răsfrîng diferenţele structurale asupra proprietăţilor fizice şi biochimice ale celulozei şi amidonului.

● 34.27. Prin fermentaţia amidonului în prezenţă de sulfit acid de sodiu se obţine glicerină (alături de CO_2 şi combinaţia bisulfitică a acetaldehidei, în raport molar 1 : 1). Explicaţi mersul acestui proces fermentativ.

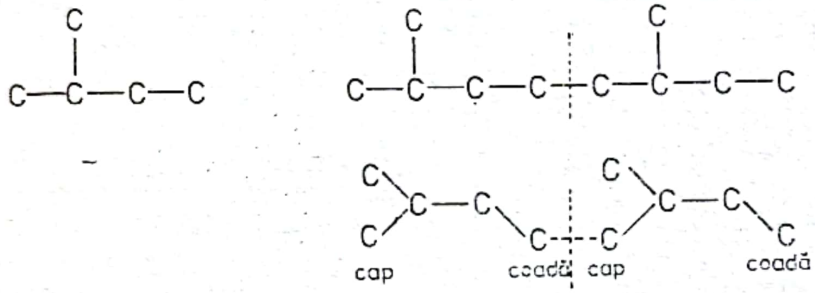
Scanned with OKEN Scanner

35. IZOPRENOIDE: TERPENOIDE. CAROTINOIDE. STEROIDE

35.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

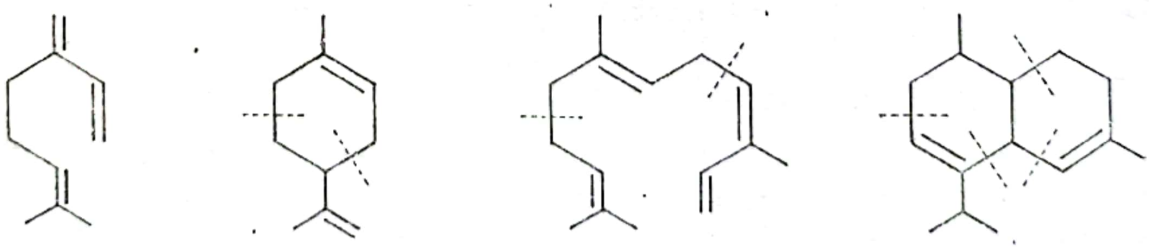
Se numesc terpeni, hidrocarburile de origine vegetală cu formula moleculară $C_{10}H_{16}$. Derivaţi oxigenaţi ai terpenilor se numesc terpenoide. În plante se găsesc, în afară de terpeni, sesquiterpeni ($C_{15}H_{24}$), diterpeni ($C_{20}H_{32}$), triterpeni ($C_{30}H_{48}$). Moleculele cu formula unor tetraterpeni (C_{40}) se numesc carotinoide. Politerpeni cu formula generală $(C_5H_8)_n$ formează caucicul natural (v. § 10.6.F).

Terpenii şi terpenoidele pot fi construite formal prin unirea „cap la coadă" a unor unităţi de izopren, C_5H_8.



Regula izoprenică (L. Ruzicka, 1921), deşi formală, a stat la baza clasificării acestei clase vaste de compuşi naturali, incluzînd astfel şi carotinoidele. Dovedirea etapelor biosintezei steroidelor din terpeni justifică includerea acestor compuşi, cu schelet perhidrociclopentanofenantrenic, în clasa compuşilor cu schelet poliizoprenic numiţi generic poliizoprenoide.

Deşi în prezent se ştie că izoprenul nu este un intermediar în sinteza biochimică a terpenilor şi în general a poliizoprenoidelor (precursorul natural fiind acidul mevalonic, v. biosinteza terpenoidelor, § 35.5), unităţile de izopren din poliizoprenoide sînt uşor de recunoscut.



Terpen aciclic C_{10} Mircen

Terpen monociclic C_{10} Limonen

Sesquiterpen aciclic C_{15} Farnesen

Sesquiterpen ciclic C_{15} Cadinen

Scanned with OKEN Scanner

35.2. TERPENI ŞI TERPENOIDE

Terpenii şi terpenoidele aciclice se găsesc în natură în vegetale, mai ales în flori, fructe sau frunze, constituind componentele odorante ale acestora. Terpenoidele (C_{10}) şi sesquiterpenoidele (C_{15}) formează componentele principale ale uleiurilor eterice volatile, izolate din plante prin antrenare cu vapori.

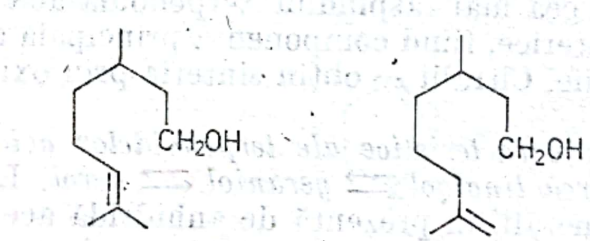
Uleiurile eterice sau uleiurile esenţiale, separate din plante prin distilare cu vapori sau prin extracţie cu dizolvanţi, se utilizează în parfumerie, fie ca atare, fie după separarea în componente, prin formare de amestecuri cu compoziţie controlată. Utilizarea în scop odorant a uleiurilor eterice din plante datează din cele mai vechi timpuri. Separarea lor şi industrializarea extractelor din aceste plante a luat avînt în Europa începînd din secolul al XVII-lea. Cercetarea structurii a făcut obiectul a numeroase lucrări de la sfîrşitul secolului al XIX-lea şi, evident, din secolul XX. Între cercetătorii din acest domeniu se remarcă în mod deosebit L. Ruzicka şi J. L. Simmonsen (după 1920).

35.2.1. TERPENI ŞI TERPENOIDE ACICLICE

Din numărul mare de terpeni (hidrocarburi) şi terpenoide (alcooli şi aldehide) existente în natură vor fi examinaţi numai cîţiva termeni reprezentativi pentru structura şi chimia acestor compuşi.

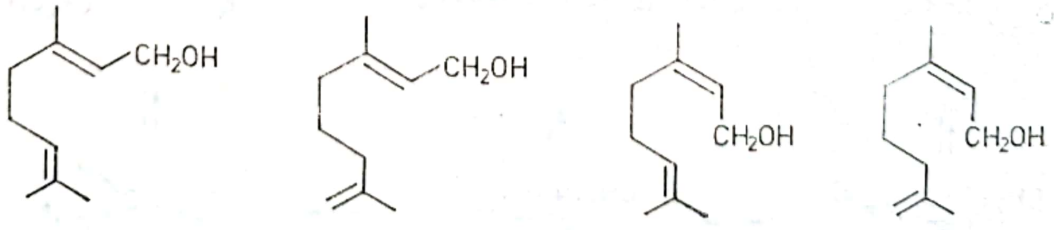
În clasa terpenilor şi a terpenoidelor este curentă izomeria legăturii duble de la capătul catenei (izomerie izopropenilică şi izopropilidenică). În natură se află, întotdeauna, amestecul celor doi izomeri.

Citronelolul, una din componentele uleiului de trandafir şi muşcată, este un alcool cu o dublă legătură, apărînd în două forme izomere.



Citronelol

Geraniolul, nerolul şi linaloolul sînt alcooli cu două duble legături, izomeri; ei apar în forma izopropilidenică şi izopropenilică. Geraniolul este izomerul Δ^6 *trans* iar nerolul este *cis*.

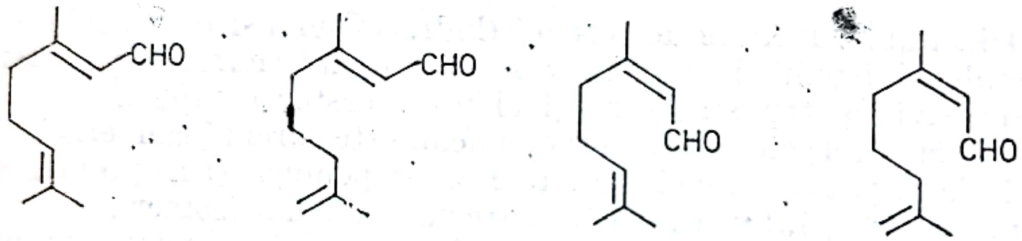


Geraniol Nerol

Geraniolul este componenta principală a uleiului de flori de trandafiri și de mușcată, iar nerolul se găsește în uleiul de neroli și bergamot. Linaloolul este un alcool terțiar, avînd un atom de carbon asimetric. În natură se găsește (—)-linalool în uleiul de linalol, levănțică, trandafir, bergamot etc. (+)-Linaloolul este componenta principală a uleiului de flori de portocal și coriandru.

Linalool

Aldehidele izomere *cis-trans*, cu două duble legături, citralul și neralul, au fiecare forme izopropilidenice și izopropenilice.



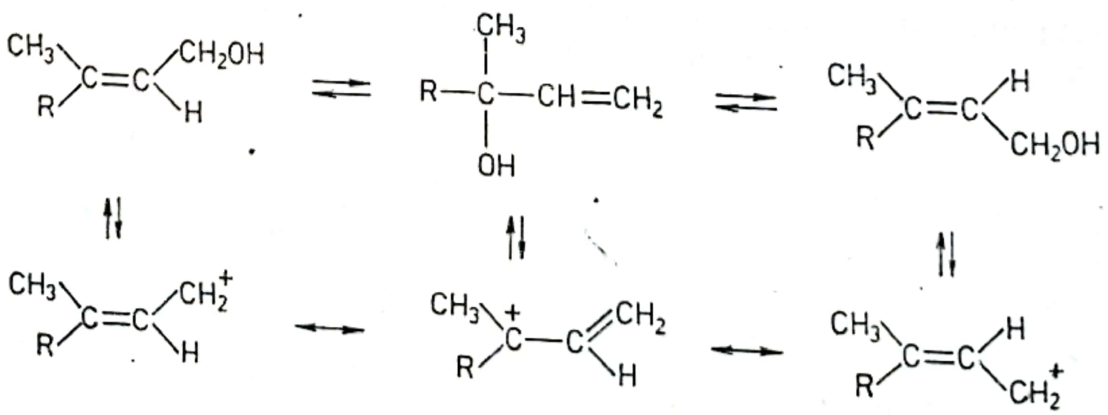
Citral a (geranial) Citral b (neral)

Citralul este cea mai răspîndită terpenoidă aciclică; se găsește în numeroase uleiuri eterice, fiind componenta principală a uleiului de iarbă de lemon și de lămîie. Citralii se obțin sintetic prin oxidarea geraniolului și nerolului.

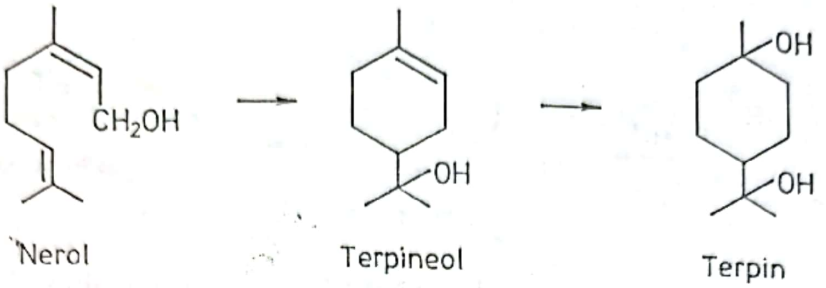
Unele reacții caracteristice ale terpenoidelor aciclice.

a. *Izomerizarea linalool* $\rightleftarrows$ *geraniol* $\rightleftarrows$ *nerol.* Linaloolul trece, la tratare cu acizi minerali, în prezență de anhidridă acetică, în acetați de geraniol și nerol. Geraniolul poate fi parțial izomerizat în (±)-linalool, prin încălzire cu apă, în autoclavă, la 200°.

Transpoziția linalool $\rightleftarrows$ geraniol $\rightleftarrows$ nerol are loc prin intermediul cationului alilic conjugat, care poate reacționa cu apa la cele două capete ale sistemului conjugat.

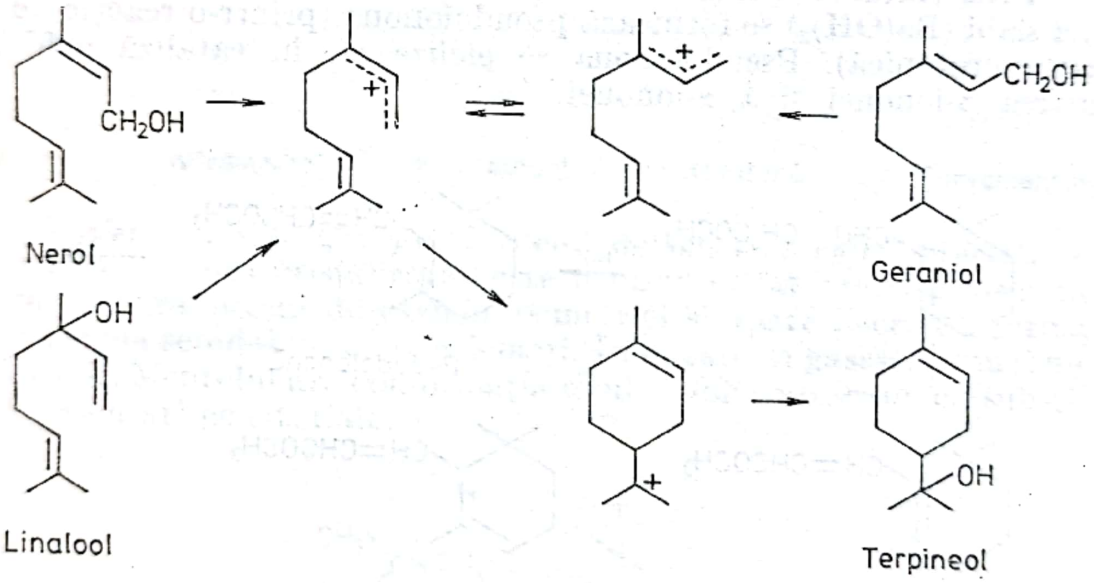


b. *Ciclizarea la derivați de para-mentan.* Linaloolul și nerolul trec ușor, la tratare cu acizi minerali diluați (H_2SO_4 50%), în terpeni monociclici, terpineolul și hidratul său, terpinul (cu schelet de 1-metil-4-izopropilciclohexan sau mentan).

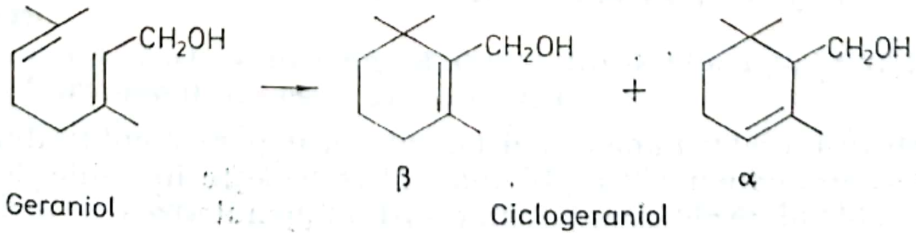


Ciclizarea are loc în cationul alilic (cu configurația *cis* a nerolului și linaloolului) format prin eliminarea grupei OH ca moleculă de apă.

Geraniolul reacționează mai greu. În acest caz se impune izomerizarea cationului din forma *trans* în *cis*, aptă pentru închidere de ciclu.

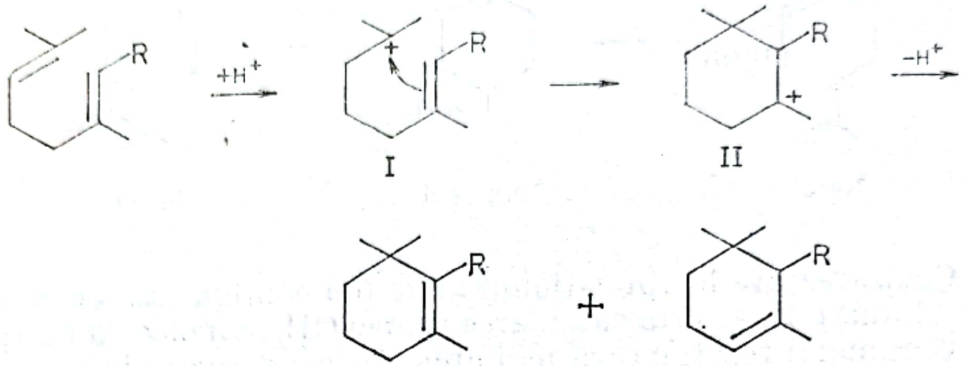


c. *Ciclizarea de tip ononic.* Dacă grupa funcțională (alcool sau aldehidă) este blocată, monoterpenoidele aciclice de felul geraniolului și al citralului se ciclizează, în cataliză acidă, în alt mod și anume dau naștere la derivați ai gem-dimetilciclohexanului. Prin ciclizarea acetatului de geraniol ia naștere un amestec de β-ciclogeraniol cu α-ciclogeraniol.

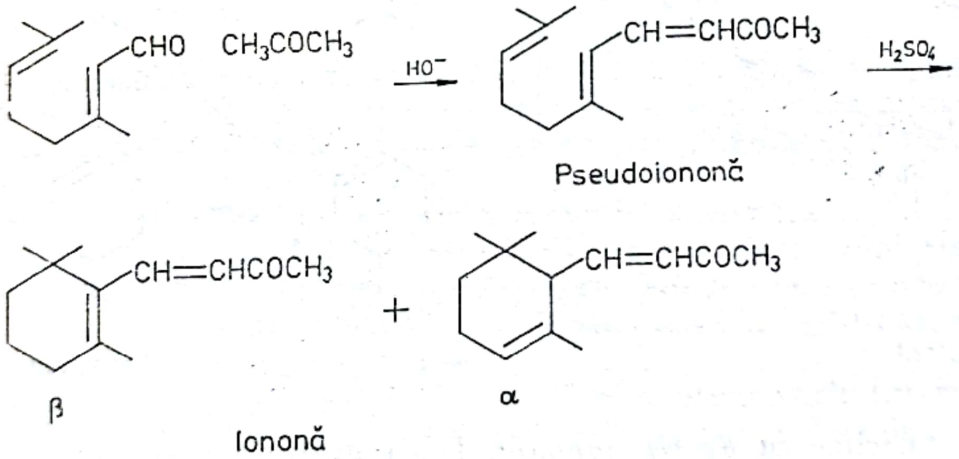


Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile de ciclizare de tip ononic, catalizate de acizi, au ca intermediar un carbocation terţiar (I) care alchilează intramolecular legătura învecinată în spaţiu formînd un al doilea carbocation terţiar, care se stabilizează prin eliminarea unui proton de la unul din atomii de carbon vecini. Se preferă eliminarea protonului terţiar, din motivele cunoscute.



Prin tratarea citralului cu acetonă, în prezenţă de catalizatori bazici slabi ($Ba(OH)_2$) se formează pseudoionona (printr-o reacţie de condensare crotonică). Pseudoionona se ciclizează, în cataliză acidă, cu formarea β-iononei şi a α-iononei.

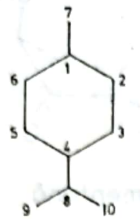


Cele două ionone (β, p.f. 134°/12 mm, şi α, p.f. 127°/12 mm) se utilizează la fabricarea de parfumuri; au miros de toporaşi sau micşunele. β-Ionona se găseşte şi în natură.

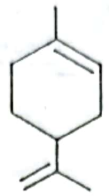
35.2.2. TERPENI ŞI TERPENOIDE MONOCICLICE

Dintre terpenii monociclici cu scheletul para-mentanului, cel mai răspîndit este limonenul. (+)-Limonenul se găseşte în cojile de portocal şi de lămîi, uleiul de chimen, ţelină. (—)-Limonenul apare în uleiul de ace

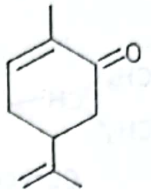
de molid, uleiul de terebentină. (±)-Limonenul sau dipentenul se găseşte în uleiurile de camfor, iarbă de lemon etc. Limonenul are miros de lămîie.



para-Mentan



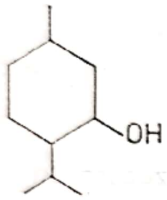
Limonen
(1,8-Mentadienă)



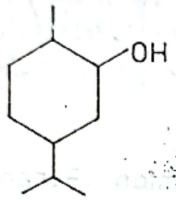
Carvonă

Mentadienele izomere cu limonenul se numesc α, β şi γ-terpineni.

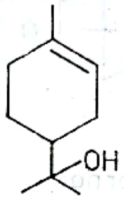
Între alcoolii terpenoidelor monociclice se remarcă mentolul şi α-terpineolul prin utilizările lor practice.



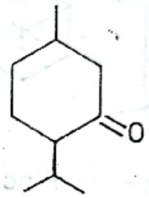
Mentol



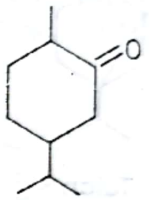
Carvomentol



α-Terpineol

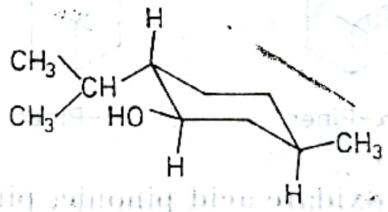


Mentonă



Carvomentonă

(—)-Mentolul se găseşte în uleiul de izmă (*Mentha piperita*) din care se izolează prin cristalizare; este utilizat în farmacie şi cosmetică. Mentolul are trei atomi de carbon asimetrici şi apare deci sub forma a patru racemici scindabili în enantiomeri. În natură se găseşte numai mentolul levogir. Mentolul are conformaţia unui ciclohexan scaun cu substituenţii în orientări ecuatoriale.



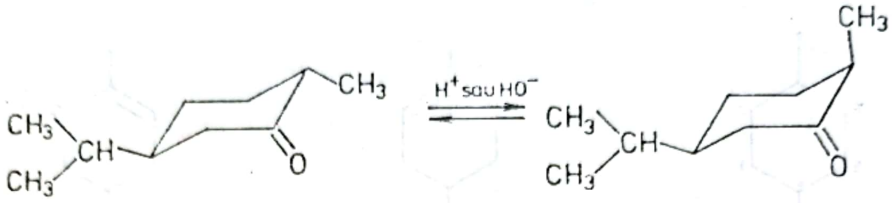
Mentol

α-Terpineolul se obţine sintetic din terpin-hidrat, prin deshidratare în prezenţă de acizi minerali diluaţi. Are miros de liliac şi se utilizează în parfumerie.

Mentona se găseşte în uleiul de izmă şi se formează prin oxidarea mentolului. Carvomentona este izomeră cu mentona.

(—)-Mentona se izomerizează în (+)-izomentonă, pînă la stabilirea unui echilibru, în prezenţă de baze sau de acizi. Reacţia este o epimerizare (schimbarea configuraţiei unui singur atom de carbon asimetric) care are

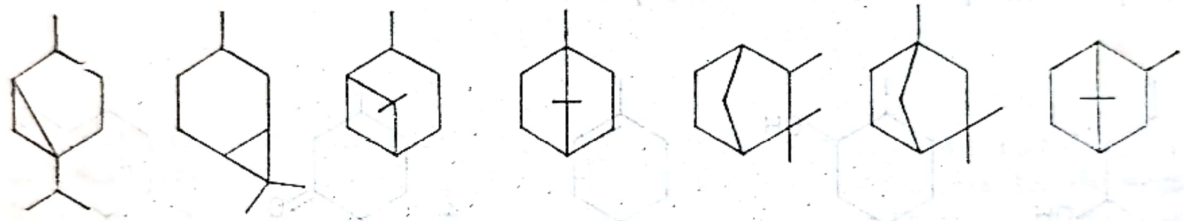
loc printr-un intermediar carbanionic (în mediu bazic) și respectiv printr-un enol (în mediu acid) (v. § 24.6.4.B).



Carvomentonă Izocarvomentonă

35.2.3. TERPENI ȘI TERPENOIDE BICICLICE

Terpenii biciclici din natură au o legătură dublă. Ei aparțin la șapte sisteme fundamentale saturate cu inel de șase atomi.



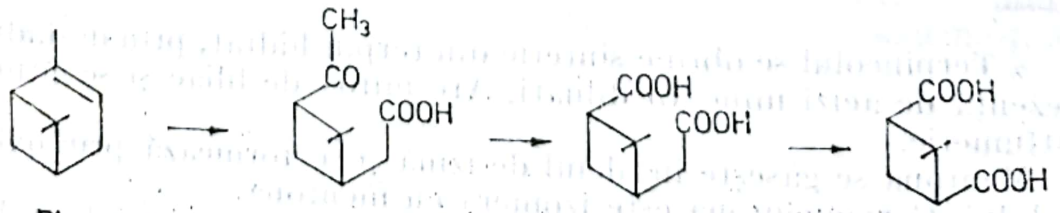
Tuian Caran Pinan Bornan Izocamfan Fenchan Izobornilan

Terpenii din grupa tuianului, caranului și a pinanului se găsesc în uleiurile diferitelor specii de conifere.

α- și β-Pinenul sînt componentele uleiului de terebentină (60—90% α-pinen și 5—20% β-pinen) obținut prin distilarea cu vapori de apă a rășinii secretate la crestarea cojii diferitelor specii de conifere (pin); reziduul rămas de la distilare reprezintă colofoniul sau sacîzul.

α-Pinen β-Pinen

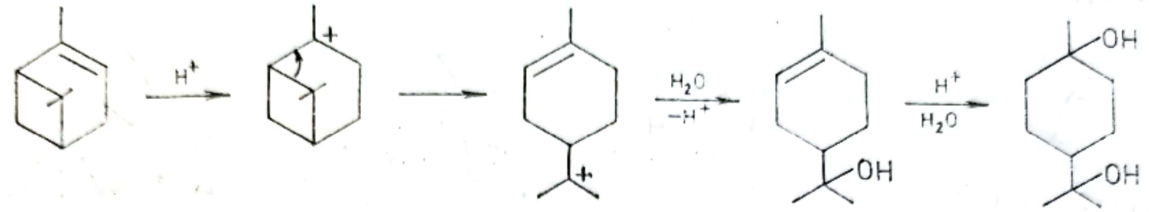
α Pinenul dă prin oxidare acid pinonic, pinic și norpinic dovedind prezența inelului de patru în acest sistem (A v Baeyer, 1895).



α-Pinen Acid pinonic Acid pinic Acid norpinic

α-Pinenul este utilizat ca materie primă în numeroase sinteze.

Prin tratarea pinenului cu acizi diluaţi se obţine terpineol care trece în *cis*-terpin. Reacţia este utilizată pentru obţinere de α-terpineol, utilizat în parfumerie.



α-Pinen Terpineol *cis*-Terpin

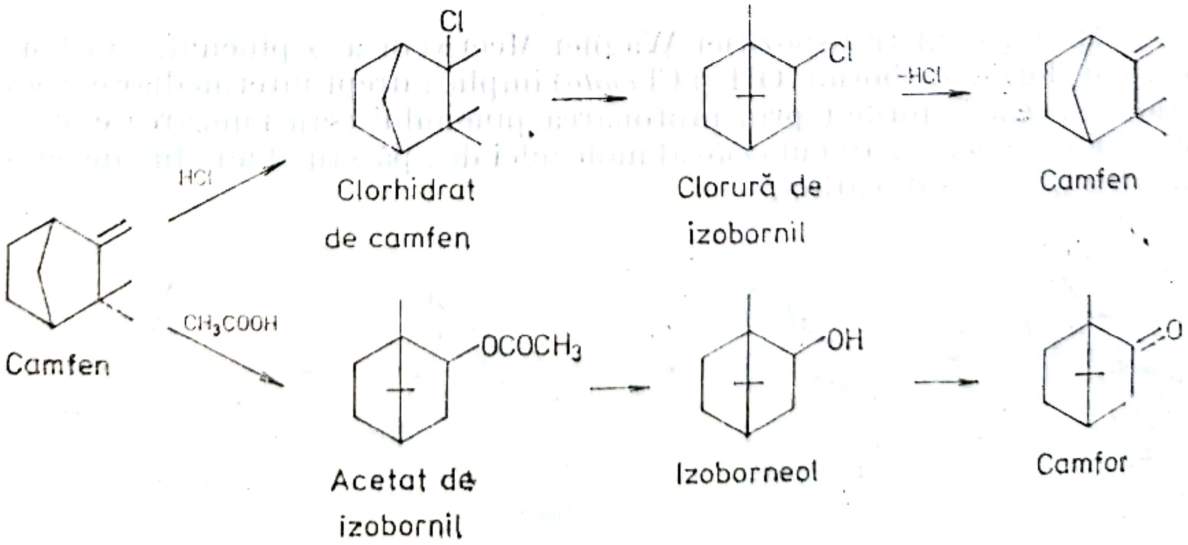
Transpoziţii Wagner-Meerwein. Una din reacţiile fundamentale ale chimiei organice, transpoziţia cationilor norbornil, îşi are originea în transpoziţiile observate de Wagner (1899) şi studiate apoi de Meerwein (1910—1927) ale pinenului, camfenului şi bornenului.

Camfenul este singurul terpen biciclic cristalizat apărînd în natură. Se găseşte, sub forma sa levogiră, în uleiul de brad (*Abies sibirica*). Prin tratarea pinenului cu acid clorhidric, la −15°, se formează un clorhidrat de pinen, nestabil, care trece la 0° în clorură de bornil ; la eliminarea acidului clorhidric (E1), aceasta trece în camfen.

α-Pinen Clorhidrat de pinen Clorură de bornil Camfen

În cursul acestor reacţii au avut loc transpoziţiile scheletului pinanului în cel al bornanului şi acesta în cel al camfanului.

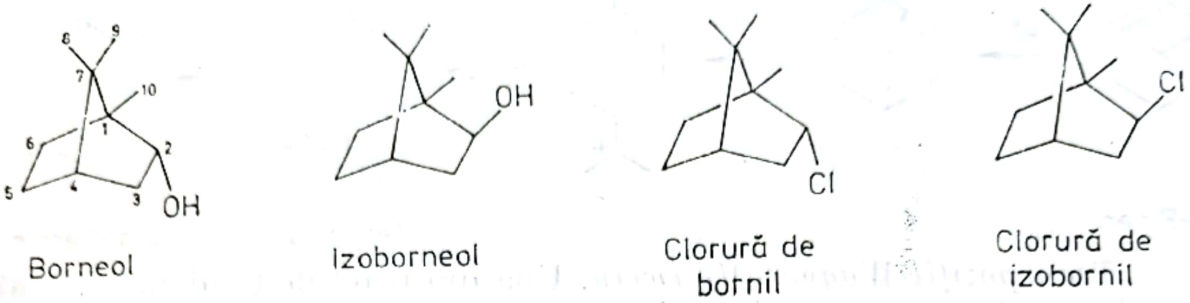
Camfanul, la rîndul său, reface sistemul bornanului în mai multe reacţii ale sale. Astfel, prin tratarea camfanului cu acid clorhidric se formează un clorhidrat de camfen, nestabil, care trece în clorură de izobornil, iar prin tratare cu un acid organic (acetic, formic) se formează acetat (sau formiat) de izobornil. Prin hidratarea camfenului se obţine izoborneol. Acesta dă prin oxidare camfor.



Camfen Clorhidrat de camfen Clorură de izobornil Camfen

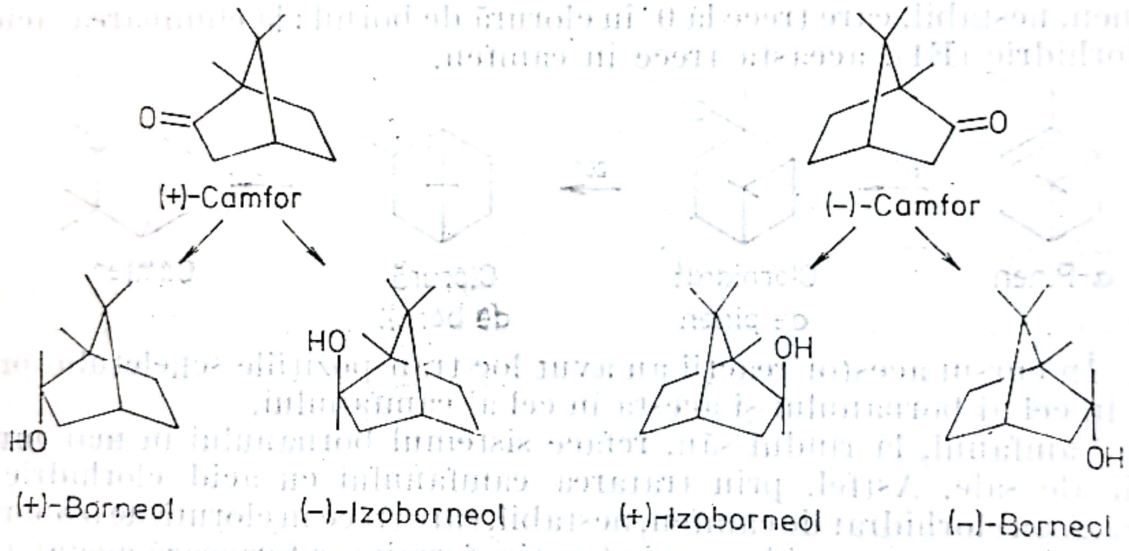
Acetat de izobornil Izoborneol Camfor

Diferența între sistemele borneol și izoborneol este de natură sterică și se referă la configurația substituentului din poziția 2. În borneoli acesta are orientarea *endo* iar în seria izoborneol are orientare *exo*.



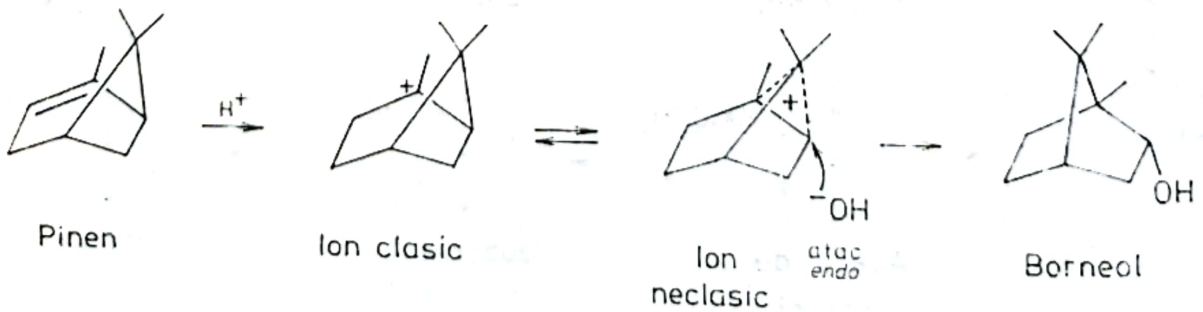
Borneol — Izoborneol — Clorură de bornil — Clorură de izobornil

Borneolii și clorurile de bornil au doi atomi de carbon asimetrici; ei pot exista sub forma de patru enantiomeri, formînd doi racemici. Camforul are un atom de carbon asimetric mai puțin și apare sub forma a doi enantiomeri. Prin reducerea (+)-camforului se formează (+)-borneol și (−)-izoborneol, iar prin reducerea (−)-camforului rezultă amestec de (+)-izoborneol și (−)-borneol.



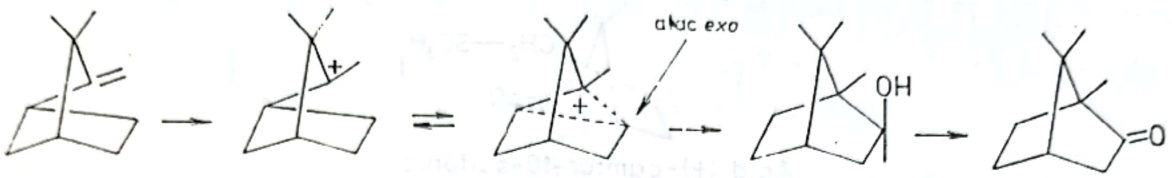
Configurațiile borneolilor și ale camforului reprezintă configurațiile absolute, stabilite prin reacții de transformări și raportate la glicerinaldehidă (K. Freudenberg, 1955).

Mecanismul transpoziției Wagner-Meerwein a α-pinenului în borneol sau clorură de bornil (OH și Cl *endo*) implică drept intermediar carbocationul neclasic format prin protonarea pinenului (sau ionizarea clorhidratului de pinen) și atacul *endo* al moleculei de apă sau al ionului de clorură, Cl^-, la acest cation.



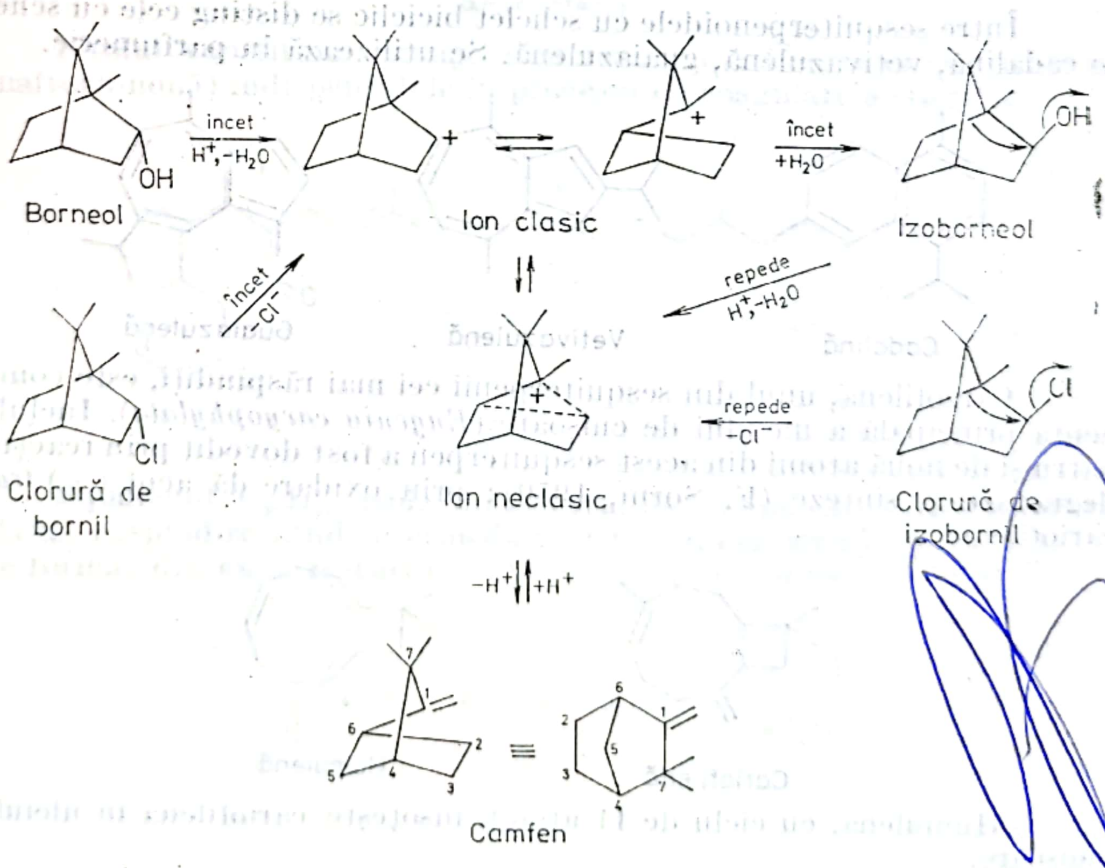
Pinen — Ion clasic — Ion neclasic — Borneol

Borneolul și clorura de bornil trec în camfen printr-o reacție de eliminare E1. Ea are loc cu o viteză mult mai mică decît transformarea izoborneolului sau a clorurii de izobornil în camfen. Tot cu viteză mare are loc și transformarea clorhidratului de camfen în clorură de izobornil.



Camfen — Ion clasic — Ion neclasic — Izoborneol — Camfor

Accelerarea ionizării clorului din clorhidratul de camfen și din clorura de izobornil a fost explicată prin asistența legăturii C—C (notată cu săgeată) la ionizare, simultan cu formarea unui ion neclasic, fenomenul cinetic fiind denumit „asistență anchimerică". Borneolul și clorura de bornil, în care orientarea *endo* a grupelor deplasabile este nefavorabilă unei asistențe, ionizează normal, cu viteză comparabilă cu a celorlalți alcooli sau cloruri secundare, trecînd într-un carbocation clasic. Acesta reprimește (încet) anionul sau nucleofilul prezent spre a da derivații de izoborneol care trec apoi (repede) în cationul neclasic (C. K. Ingold, S. Winstein).

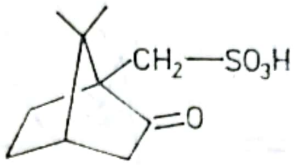


Borneol — Ion clasic — Izoborneol

Clorură de bornil — Ion neclasic — Clorură de izobornil

Camfen

Camforul se obține din lemnul arborelui de camfor (*Cinnamomum camphora*), prin distilare cu vapori. (+)-Camforul formează cristale cu p.t. 178°, $[\alpha]_D = +44°$, cu miros caracteristic. Camforul are o constantă crioscopică mare (40°); datorită acestei proprietăți este folosit la determinarea greutăților moleculare. Acidul (+)-camfor-10-sulfonic (obținut prin tratarea camforului cu acid sulfuric concentrat, în anhidridă acetică) este utilizat pentru separarea bazelor racemice în enantiomeri.



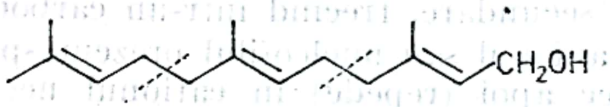
Acid (+)-camfor-10-sulfonic

Camforul servește în medicină și în industria celuloidului (v. § 34.4.1).

35.2.4. SESQUITERPENOIDE

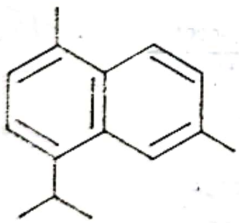
În natură există numeroase sesquiterpenoide aciclice și ciclice.

Farnesolul, $C_{15}H_{26}O$, sesquiterpenoid aciclic cu trei legături duble, se găsește în uleiul de mărgăritărel.

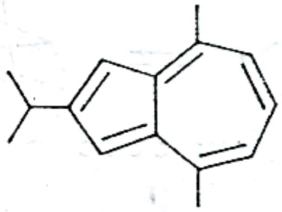


Farnesol

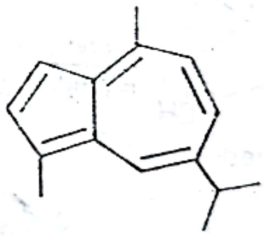
Între sesquiterpenoidele cu schelet biciclic se disting cele cu schelet de cadalină, vetivazulenă, guaiazulenă. Se utilizează în parfumerie.



Cadalină

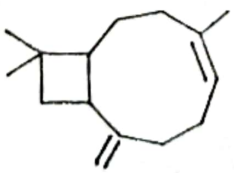


Vetivazulenă

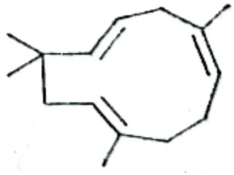


Guaiazulenă

Careofilena, unul din sesquiterpenii cei mai răspîndiți, este componenta principală a uleiului de cuișoare (*Eugenia caryophylata*). Inelul de patru și de nouă atomi din acest sesquiterpen a fost dovedit prin reacții de degradare și sinteze (F. Sorm, 1950); prin oxidare dă acid (+)-*trans*-cariofilenic.



Cariofilenă



Humulenă

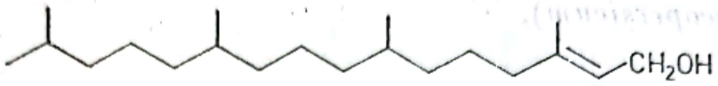
Humulena, cu ciclu de 11 atomi, însoțește cariofilena în uleiul de cuișoare.

Scanned with OKEN Scanner

35.2.5. DITERPENOIDE ŞI TRITERPENOIDE

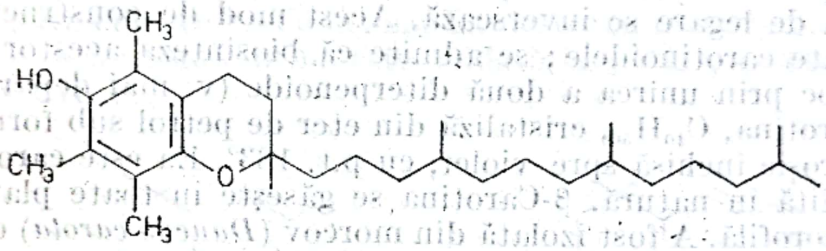
Diterpenii şi triterpenii se izolează din plante prin extracţie cu dizolvanţi; sînt uleiuri vîscoase sau răşini.

Fitolul, $C_{20}H_{40}O$, conţine patru resturi de izopren. Este un alcool nesaturat cu o singură legătură dublă. Fitolul este foarte răspîndit în natură fiind o componentă a clorofilei (R. Willstätter; v. § 31.1.7).



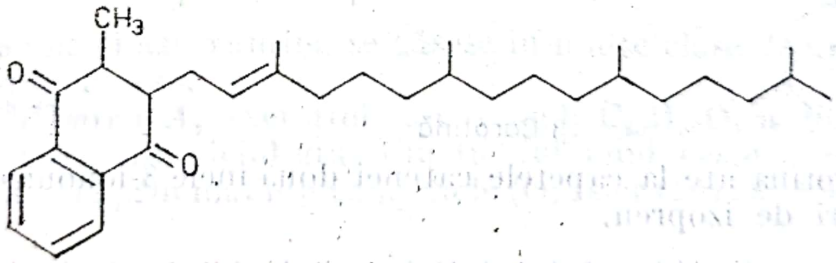
Fitol

Fitolul intră în compoziţia vitaminelor E (tocoferolii). Vitamina E (derivat al cromanului) este indispensabilă bunei funcţionări a organelor genitale, intervine în metabolismul hidraţilor de carbon, favorizînd depunerea de glicogen în ţesuturi, în oxidările celulare şi în metabolismul creatininei din muşchi (v. § 33.2.5). Lipsa ei produce degenerarea muşchilor.



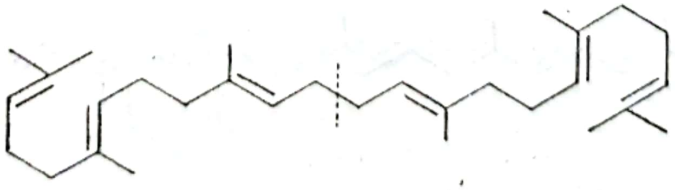
α–Tocoferol

Fitolul constituie catena izoprenoidă a vitaminelor K (derivaţi de naftochinonă) indispensabile în procesul de coagulare a sîngelui.



Vitamina K
(filochinonă)

Squalenul, $C_{30}H_{50}$, izolat din ficatul de rechin, este o hidrocarbură cu largă răspîndire fiind intermediar în biosinteza sterolilor (v. § 35.5). Este format din două resturi de farnesil, unite la mijlocul catenei.



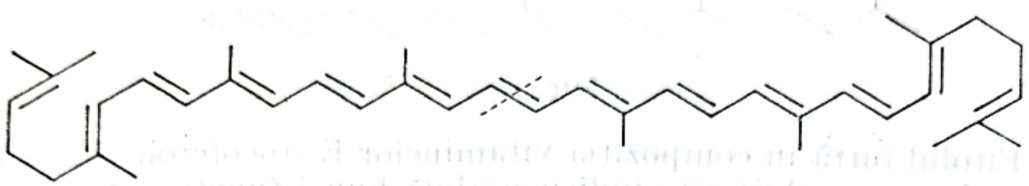
Squalen

35.3. CAROTINOIDE

Carotinoidele sînt tetraterpenoide (C_{40}) sintetizate numai de organismul vegetal. În organismul animal sînt introduse cu hrana.

a. *Carotinoidele* conţin un sistem polienic conjugat. Ele sînt colorate galben, portocaliu sau roşu, şi constituie unul din pigmenţii naturali din fructe, legume, gălbenuşul de ou, carapacea crustaceelor etc.

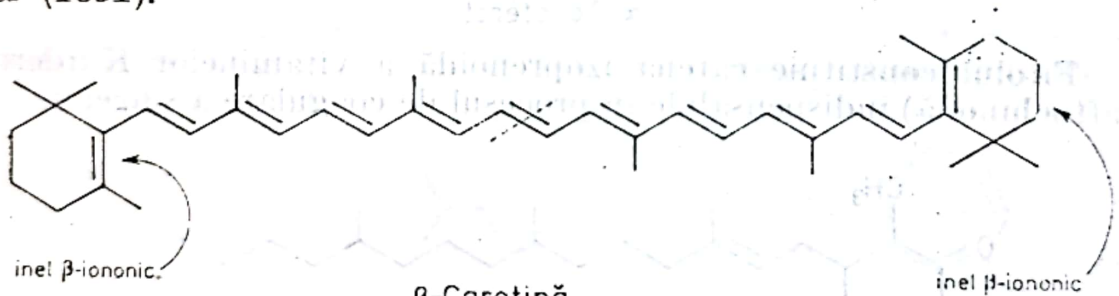
Licopina, $C_{40}H_{56}$, este hidrocarbura de culoare roşie din pătlăgelele roşii (*Solanum lycopersicum*).



Licopină

Molecula licopinei este compusă din două jumătăţi identice formate fiecare din patru resturi de izopren, unite cap la coadă; la mijlocul moleculei modul de legare se inversează. Acest mod de construcţie se întîlneşte la toate carotinoidele; se admite că biosinteza acestor tetraterpenoide are loc prin unirea a două diterpenoide (v. mai departe).

β-Carotina, $C_{40}H_{56}$, cristaliză din eter de petrol sub formă de plăci de culoare roşie închisă spre violet, cu p.t. 183°. Ea este carotinoida cea mai răspîndită în natură. β-Carotina se găseşte în toate plantele verzi, alături de clorofilă. A fost izolată din morcov (*Daucus carota*) de Wackenroder (1831).

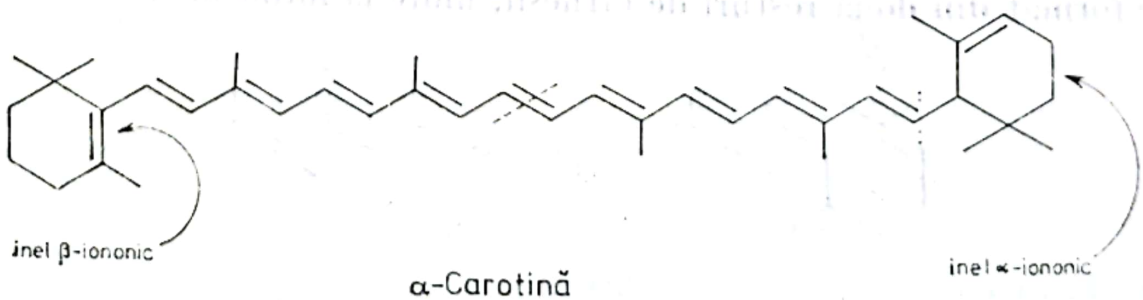


β-Carotină

β-Carotina are la capetele catenei două inele β-ononice unite prin patru resturi de izopren.

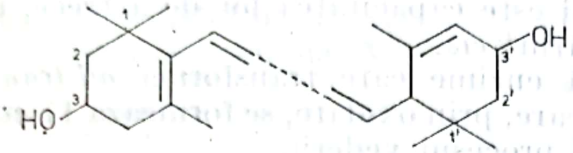
Structura carotinoidelor a fost studiată de marii chimişti ai perioadei clasice, Berzelius (1837), Willstätter (1907) şi după 1930 de P. Karrer, R. Kuhn, L. Zechmeister; aceste cercetări au dus la cunoaşterea structurii a peste 50 de carotinoide şi la sinteza lor.

β-Carotina este însoţită în plante de un izomer al ei α-carotina. Aceasta are unul din inele α-ononic iar celălalt β-ononic.

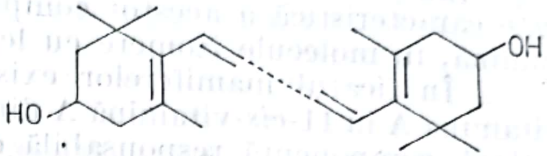


α-Carotină

Xantofilele sînt alcooli ai carotinoidelor. Cea mai răspîndită este xantofila sau luteina, $C_{40}H_{56}O_2$, un diol al α-carotinei. Xantofila însoţeşte clorofila şi carotina în cloroplastele din plantele verzi (R. Willstätter, 1907). Xantofila este de culoare galbenă şi are un rol în absorbţia luminii în procesul fotosintezei.



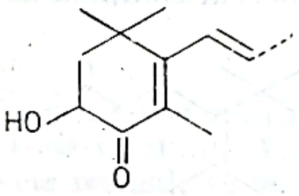
Luteină
3,3′-Dihidroxi-α-carotină



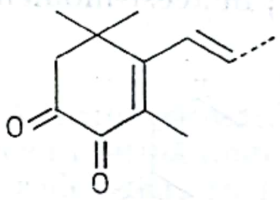
Zeaxantină
3,3′-Dihidroxi-β-carotină

Analogul dihidroxilat al β-carotinei, zeaxantina, este colorantul galben din porumb.

Astaxantina, $C_{40}H_{52}O_4$, este un ceto-alcool al β-carotinei care se găseşte în carapacea crustaceelor sub forma combinaţiei sale cu o proteină, ovoverdina ; are culoare verde brună. La fierberea racilor în apă, proteina este denaturată iar astaxantina este oxidată la aer la o tetracetonă, astacina, de culoare roşie.



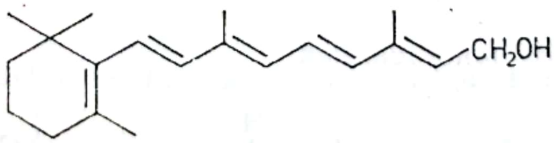
Astaxantină



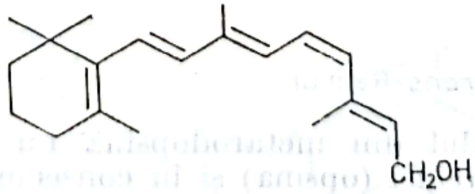
Astacină

Astacina şi astaxantina se găsesc în multe clase de animale, peşti, păsări, mamifere etc.

b. *Vitamina A*, axeroftol sau retinol, $C_{20}H_{30}O$, a fost izolată de P. Karrer (1931) din uleiul gras din ficatul unui peşte oceanic şi a fost obţinută sintetic prin mai multe metode (O. Isler (1947), P. Karrer (1946) şi alţii).



all-trans-Vitamina A



11-*cis*-Vitamina A

Vitamina A este un alcool diterpenic corespunzînd la o jumătate din molecula β-carotinei. Ea este sintetizată de organismul animal din β-carotină (provitamină A); sinteza are loc în ficat.

Lipsa vitaminei A din organism produce tulburări grave ale vederii, scăderea rezistenţei la infecţii microbiene etc.

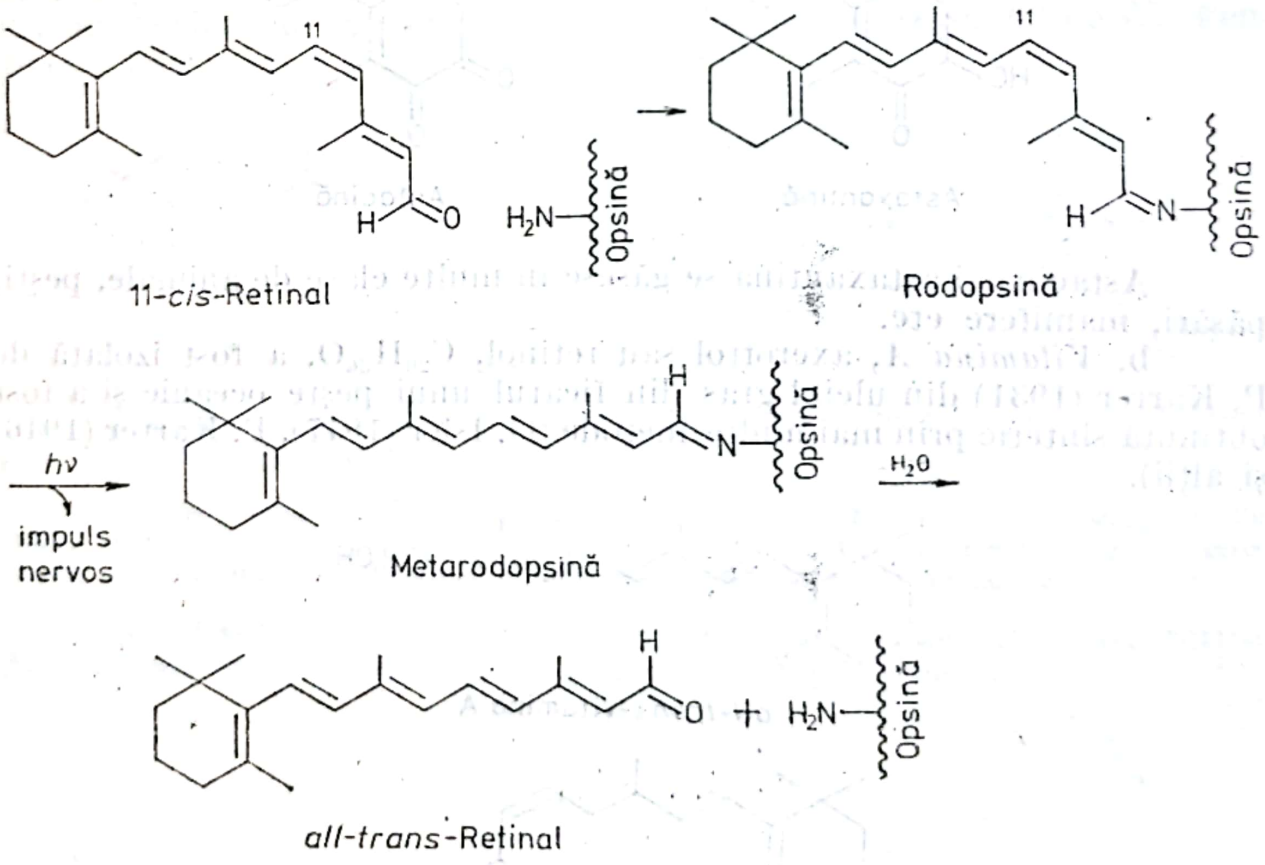
În vitamina A şi în carotine legăturile duble sînt *trans*. O proprietate caracteristică a acestor compuşi este capacitatea lor de a trece, la lumină, în molecule izomere cu legături *cis*.

În ficatul mamiferelor există enzime care transformă *all-trans*-vitamina A în 11-*cis*-vitamină A din care, prin oxidare, se formează 11-*cis*-retinal, componentă responsabilă de procesul vederii.

c. *Despre procesul vederii*. În organele microscopice din retină (numite conuri şi bastonaşe, după forma lor) se găseşte pigmentul numit rodopsină sau purpura vizuală, implicat direct în procesul vederii.

Rodopsina este o combinaţie a 11-*cis*-retinalului cu o proteină numită opsină. Ea se formează în retină prin condensarea grupei aldehidice din retinal cu o grupare NH_2 din proteină şi eliminarea unei molecule de apă.

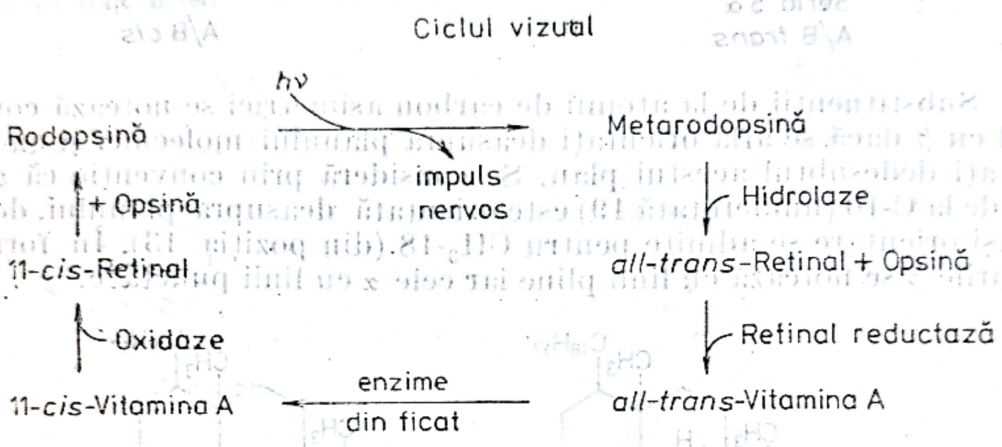
Rodopsina are culoare purpurie cu maximul benzii de absorbţie la λ 498 nm. Cînd rodopsina absoarbe o cuantă de lumină, restul de 11-*cis*-retinal din rodopsină trece în *all-trans*-retinal formînd metarodopsina. Fenomenul este însoţit de un impuls asupra nervului optic, care se transmite la creier; în acest moment începe procesul complex al vederii.



all-trans-Retinalul din metarodopsină nu mai are configuraţia cerută de tiparul proteinei (opsina) şi în consecinţă are loc o hidroliză enzimatică a legăturii C=N prin care este legată de proteină, cu punerea în libertate a *all-trans*-retinalului (λ_{max} 387 nm) şi a opsinei.

Regenerarea rodopsinei se face continuu pe două căi : în retină, la lumină, şi în ficat, la întuneric. În retină există enzime care izomerizează *trans*-retinalul în 11-*cis*-retinal. Acest proces necesită energia unei cuante cu λ mai mic (*all-trans*-retinalul este galben). 11-*cis*-Retinalul astfel regenerat se combină iar cu opsina. Regenerarea rodopsinei are loc şi direct din metarodopsină prin absorbţie de energie luminoasă.

Regenerarea la întuneric are loc prin intermediul vitaminei A. *trans*-Retinalul neizomerizat în 11-*cis*, este redus, de o retinal reductază, la *all-trans*-vitamină A.

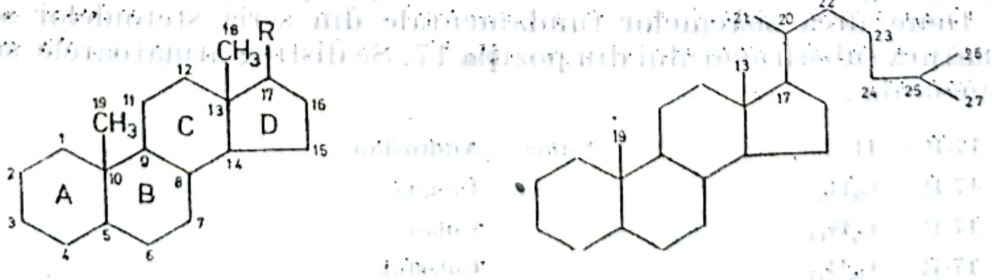


Vitamina A trece în ficat unde există enzime care transformă forma *all-trans* în 11-*cis*-vitamină A. Aceasta trece în retină unde după transformarea în 11-*cis*-retinal, se resintetizează rodopsina. În fiecare bastonaş din retină există peste un milion de molecule de rodopsină.

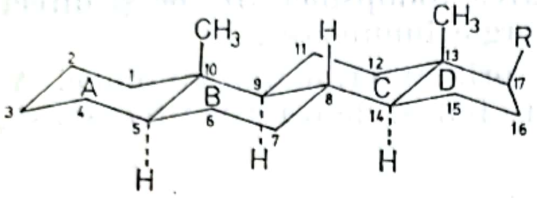
35.4. STEROIDE

35.4.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

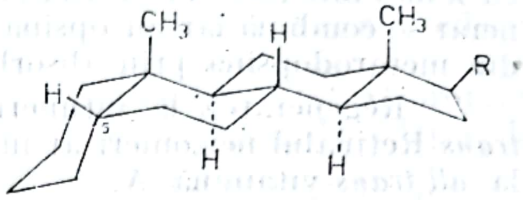
Sub numele de steroide se cuprinde o clasă de produşi naturali izoprenoizi, cu schelet perhidrociclopentanofenantrenic.



Cele patru inele se notează cu literele A—D. Numerotarea poziţiilor începe de la inelul A. Condensarea între inelele B şi C şi între inelele C şi D este *trans*; condensarea între inelele A şi B poate fi *trans* sau *cis*.

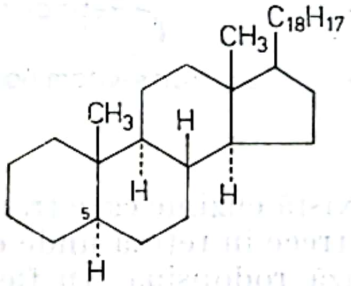


Seria 5α
A/B *trans*

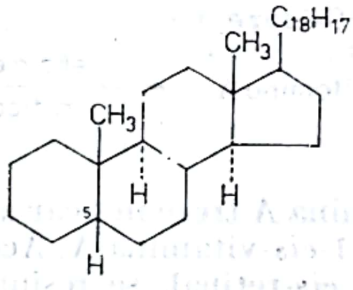


Seria 5β
A/B *cis*

Substituenţii de la atomii de carbon asimetrici se notează convenţional cu β dacă se află orientaţi deasupra planului moleculei şi cu α cei orientaţi dedesubtul acestui plan. Se consideră prin convenţie că grupa metil de la C-10 (numerotată 19) este orientată deasupra planului, deci β. Aceeaşi orientare se admite pentru CH_3-18 (din poziţia 13). În formule, legăturile β se notează cu linii pline iar cele α cu linii punctate.



A/B *trans*
Seria *alo* (5α)
Colestan



A/B *cis*
Seria normală (5β)
Coprostan

Grupele metil din poziţiile 10 şi 13 se numesc metili angulari. Steroizii în care joncţiunea între inelele A şi B este *trans* au grupa CH_3 din poziţia 10 orientată deasupra planului (β) şi atomul de hidrogen din poziţia 5 orientat în dosul planului (α); ei fac parte din seria 5α. Steroidele cu joncţiunea *cis* a inelelor A cu B fac parte din seria 5β. Pentru steroidele cu configuraţia α la C-5 se adaugă la numele sistemului fundamental prefixul *alo*. Prefixul *epi* se utilizează pentru a desemna o substanţă care are o grupă OH cu configuraţie inversă faţă de produsul natural (de obicei grupa OH din poziţia 3). Prefixul *izo* marchează diferenţe faţă de produsul natural la legături C—C sau C—H în altă poziţie decît C-5.

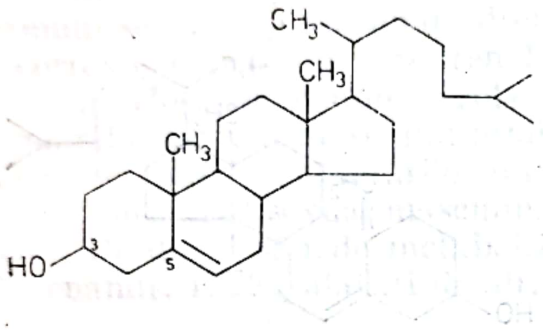
Denumirea sistemelor fundamentale din seria steroidelor se face după natura substituentului din poziţia 17. Se disting următoarele sisteme fundamentale:

17-R = H	Nume = Androstan
17-R = C_2H_5	Pregnan
17-R = C_5H_{11}	Colan
17-R = C_8H_{17}	Colestan

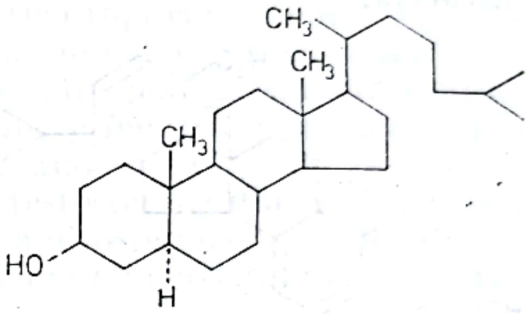
35.4.2 STEROLI. ACIZI BILIARI. VITAMINA D

Sterolii sînt alcooli cristalizați, care se izolează din fracțiunea nesaponificabilă a lipidelor din regnul animal și vegetal, cu schelet perhidrociclopentanofenantrenic. Toți sterolii conțin o grupă de alcool secundar în poziția 3 și o legătură dublă în poziția 5—6 (Δ^5). Alcoolii saturați sînt derivați ai colestanului și caprostanului.

a. *Colesterolul* se găsește, în cantități mici, în toate țesuturile organismului animal (în creier 1,7 %, în sîngele uman 0,15—0,25 %); este componenta principală a pietrelor din vezica biliară, de unde a fost izolat pentru prima oară în secolul al XVIII-lea.



Colesterol

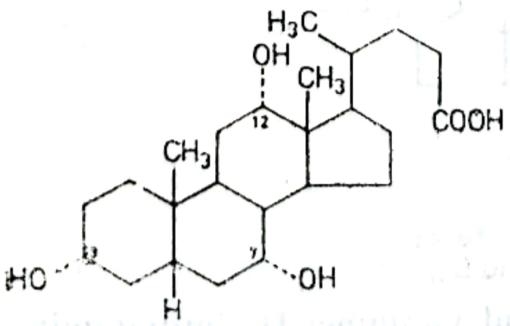


Colestanol

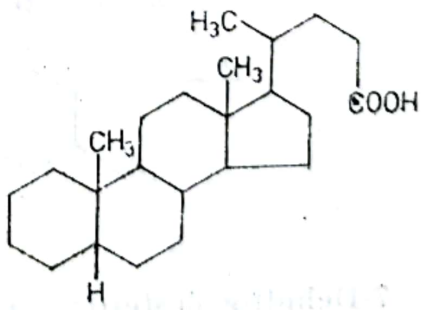
Structura colesterolului a fost studiată de H. Wieland, A. Windaus (1928) și a fost definitiv stabilită pe baza determinărilor cu raze X (D. J. Bernal, 1932). Colesterolul a fost obținut prin sinteză totală de R. B. Woodward (1952) și J. W. Cornforth și R. Robinson (1953). Colesterolul se formează în ficat din squalen (Woodward, Bloch, 1951); v. și § 35.5.

b. *Acizii biliari* sînt steroli din seria coprostanului (cu inelele A/B *cis*; v. înainte). Ei se găsesc în fierea secretată de ficat sub formă de amide cu glicocolul. Acizii biliari au rolul de a solubiliza substanțele insolubile în apă (grăsimi, vitamine, medicamente etc.) făcînd astfel posibilă trecerea lor prin peretele intestinal.

Acidul colic, trihidroxiderivatul acidului colanic, este unul din acizii biliari din fierea de om și de bou; se află sub formă de acid glicocolic, amidificat cu glicocol ($R—CO—NH—CH_2—COOH$, în care RCO reprezintă restul de acid colic).



Acid colic
(3,7,12-trihidroxicolanic)



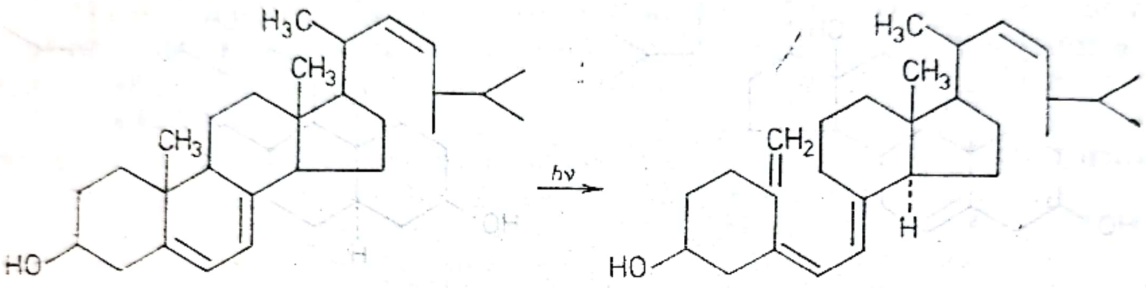
Acid colanic

c. *Vitaminele D* sau *calciferolii*. Vitaminele D (calciferolii) au funcţiunea de a stimula depunerea fosfatului de calciu în oase. Lipsa vitaminei D din organismul animalelor tinere provoacă o boală a oaselor numită rahitism. Rahitismul se combate prin expunerea bolnavilor la soare sau la lumină ultravioletă sau prin introducerea în hrana bolnavului a vitaminei D.

Vitamina D naturală se găseşte în untura de peşte (grăsimea din ficatul unor peşti marini, Hipoglosus vulgaris şi alţii); ea se obţine sintetic.

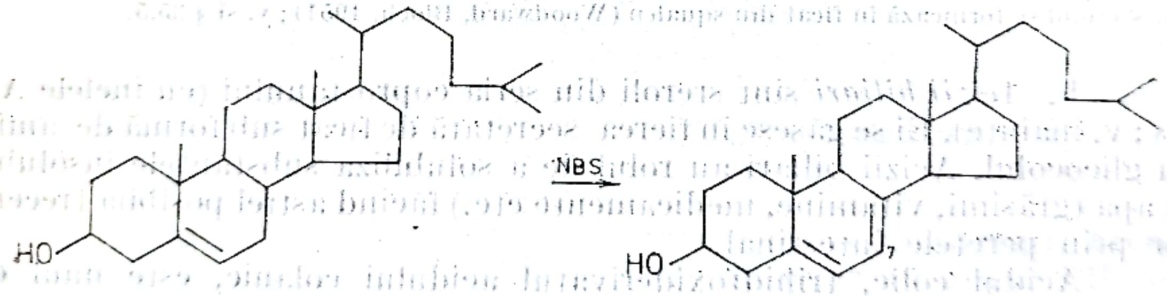
Există două tipuri de vitamine D: vitamina D_2 şi vitamina D_3, ultima fiind identică cu vitamina D naturală din untura de peşte.

Vitamina D_2 sau ergocalciferolul (Windaus, 1926—1932) se formează din ergosterol (conţinut în drojdia de bere) prin iradiere cu lumină ultravioletă.

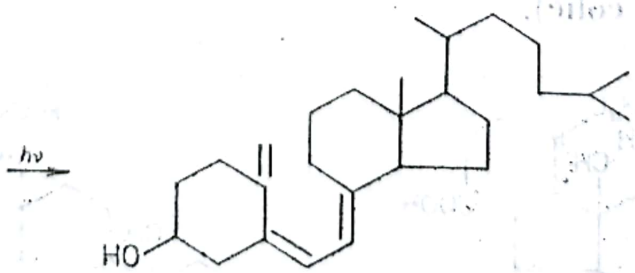


Ergosterol — Ergocalciferol (Vitamina D_2)

Vitamina D_3 sau colecalciferolul se formează din precursorul ei, 7-dehidrocolesterolul, prin expunere la lumină.



Colesterol — 7-Dehidrocolesterol



Colecalciferol (vitamina D_3)

7-Dehidrocolesterolul, precursorul vitaminei D_3 (provitamina D_2), a fost izolat din piele, explicîndu-se astfel efectul curativ al expunerii la soare asupra bolnavilor de rahitism.

Vitamina D_3 se obține sintetic din colesterol prin bromurare cu N-bromsuccinimidă, dehidrohalogenare la 7-dehidrocolestetol și expunere la lumină ultravioletă.

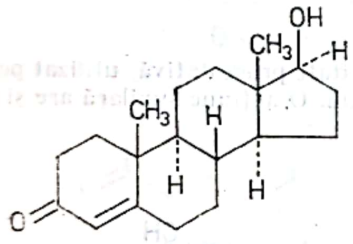
După cum se remarcă din formule, în vitaminele D este desfăcut inelul B al sterolilor respectivi; cele două vitamine diferă prin natura catenei laterale de la C-17.

35.4.3. HORMONI STEROIZI

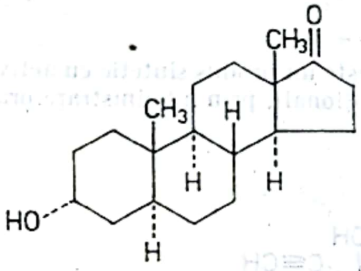
Formarea hormonilor steroizi este stimulată de glanda hipofiză. Lobul anterior al acestei glande (aflată la baza creierului) secretă mai mulți hormoni între care hormoni gonadotropi, care determină secreția de hormoni sexuali, și hormoni adrenocorticotropi care stimulează secreția, în cortexul capsulelor suprarenale, a hormonilor corticosteroizi.

a. *Hormoni sexuali.* Izolarea în stare pură și stabilirea structurii hormonilor sexuali masculini (androgeni) și feminini (estrogeni și progestageni) se datorează lucrărilor lui Butenandt și Doisy (1929—1935).

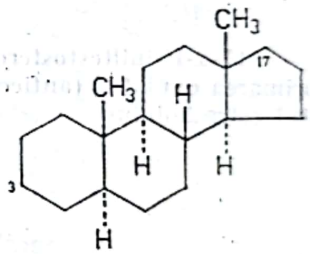
Hormonul sexual masculin este testosterona din testicule (Laquer, 1935). Produsul său de metabolizare, androsterona, se găsește în urină (Butenandt, 1929), alături de alți hormoni cu activitate mai slabă.



Testosteronă



Androsteronă

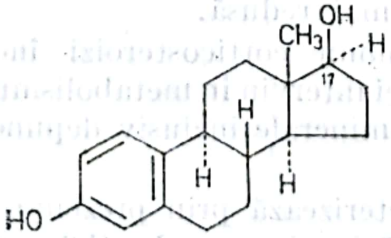


Androstan

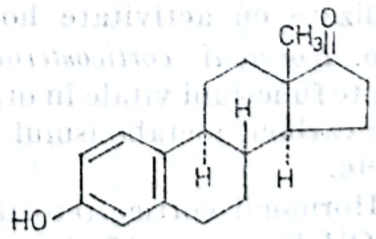
Testosterona și androsterona sînt derivați ai androstanului cu grupe oxigenate în pozițiile 3 și 17; nu au catenă laterală.

Hormonii sexuali feminini sînt produși în ovare. Ei sînt de două feluri: estrogeni (foliculoizi), produși de folicul, și progestageni (luteoizi), produși de corpul galben (corpus luteum).

Hormonul estrogen principal este estradiolul (Doisy, 1936) izolat din ovare. Produsul său de metabolizare, de asemenea cu activitate hormonală, este estrona, izolată din urina de femeie gravidă (Butenandt; Doisy, 1929).



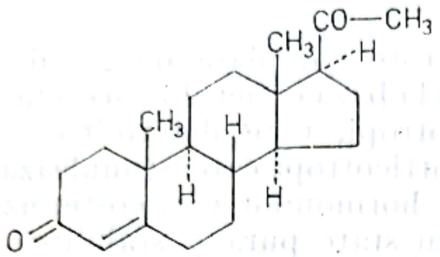
Estradiol-17β



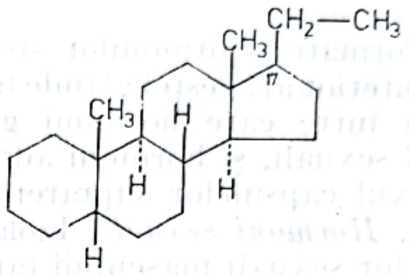
Estronă

Hormonii estrogeni se deosebesc de ceilalți hormoni prin faptul că inelul A este aromatic și nu au grupă metil angular la C-10, iar grupa, 3-OH are caracter fenolic. În poziția 17 au o grupă OH sau cetonică ca și hormonii androgeni. Este probabil că ei se formează din testosteronă.

Hormonul progestagen este progesterona. Ea are rolul de a pregăti nidarea oului și conservarea oului fecundat, adică a sarcinii.



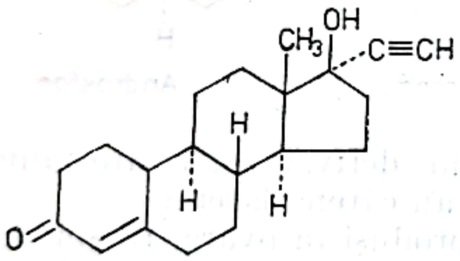
Progesteronă



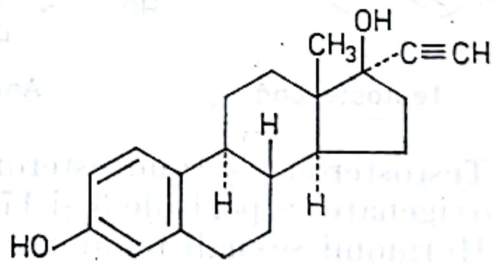
Pregnan

Progesterona este un derivat al pregnanului, având o catenă de doi atomi la C-17.

17-α-Etiniltestosterona este un produs sintetic cu activitate progestativă, utilizat pentru suprimarea ovulației (anticoncepțional), prin administrare orală. O acțiune similară are și derivatul estradiolului.



Noretindron
(17α-Etinil-17β-hidroxi-4-estren-3-onă)

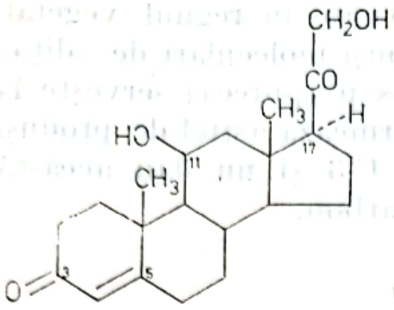


Etinilestradiol
(17α-Etinil-1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol)

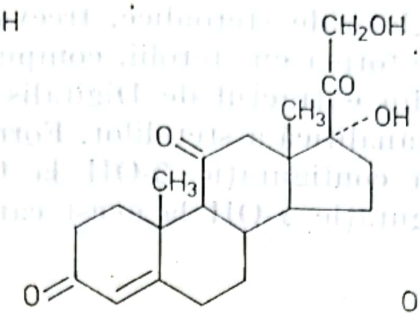
În afară de acești hormoni există o gamă întreagă de produși de metabolizare cu activitate hormonală mai redusă.

b. *Hormoni corticosteroizi.* Hormonii corticosteroizi îndeplinesc mai multe funcțiuni vitale în organism ; ei intervin în metabolismul hidraților de carbon, metabolismul sărurilor minerale inclusiv depunerea calciului etc.

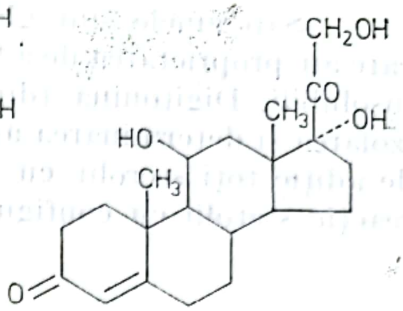
Hormonii corticosteroizi se caracterizează prin prezența grupării $COCH_2OH$ în poziția 17 și a unei grupări oxigenate la C-3 (uneori și la C-11).



Corticosteronă

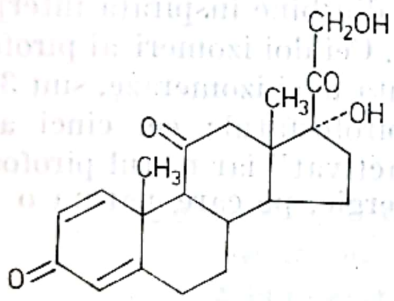


Cortizonă
(17-Hidroxi-11-dehidro-corticosteronă)

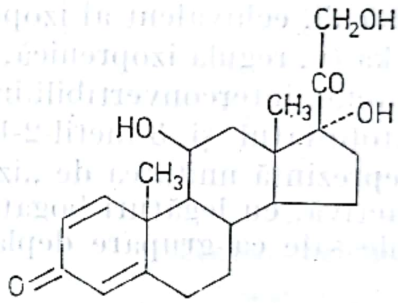


Hidrocortizonă
(Cortizol)
(17-Hidroxicorticosteronă)

Cortizona și hidrocortizona (cortizolul) au activitate antiinflamatorie. Dehidrocortizona sau prednisona și alcoolul, prednisolul, au activitate fiziologică mai puternică decît cortizona.



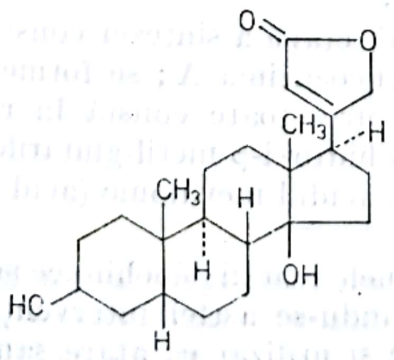
Prednisonă



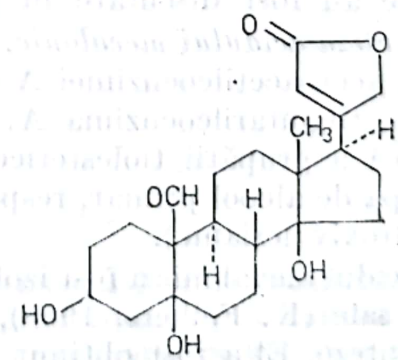
Prednisol

35.1.4. GLICOZIDE CARDIOTONICE ȘI SAPONINE

În unele plante din genul Digitalis (Digitalis purpurea, degețelul roșu) se găsesc, sub formă de glicozide, steroizi cu activitate specifică asupra mușchilor inimii. Agliconii steroizi ai glicozidelor cardiotonice (genine) au catena din poziția 17, modificată sub formă de lactonă.



Digitoxigenină

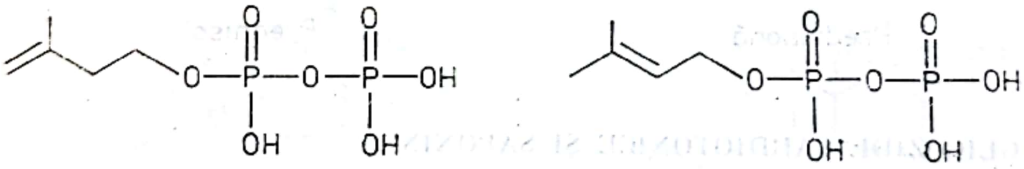


Strofantidină

Saponinele sînt glicozide steroidice, frecvente în regnul vegetal, care au proprietatea de a forma cu sterolii, compuși moleculari de adiție, insolubili. Digitonina (din extractul de Digitalis purpurecea) servește la izolarea și determinarea analitică a sterolilor. Formează astfel de produși de adiție toți sterolii cu configurație β-OH la C-3 și nu dau această reacție sterolii cu configurație α-OH la acest carbon.

35.5. DESPRE BIOSINTEZA IZOPRENOIDELOR

Cercetări efectuate utilizînd tehnica marcării izotopice au demonstrat că unitatea structurală în sinteza izoprenoidelor este pirofosfatul de izopentenil, echivalent al izoprenului din bine inspirata interpretare a lui Ruzicka (v. regula izoprenică, § 35.1). Cei doi izomeri ai pirofosfatului de izopentenil, interconvertibili în prezența unei izomeraze, sînt 3-metil-3-butenilpirofosfatul și 3-metil-2-butenilpirofosfatul; cei cinci atomi de carbon reprezintă unitatea de „izopren activat" iar restul pirofosfat gruparea reactivă, cu legături bogate în energie, pe care natura o folosește în reacțiile sale ca grupare deplasabilă.



3-Metil-3-butenilpirofosfat 3-Metil-2-butenilpirofosfat

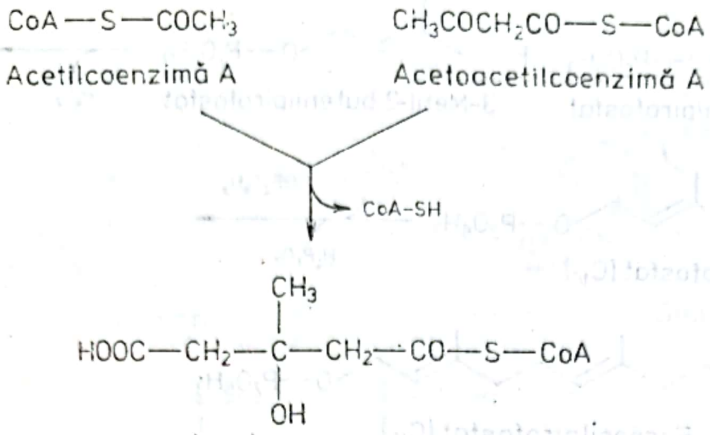
Izopren activat

Pirofosfatul de izopentenil se formează printr-un șir de reacții enzimatice din acetilcoenzimă A și acetoacetilcoenzimă A (ale căror biosinteze au fost discutate în § 29.4).

Sinteza acidului mevalonic. O primă etapă a sintezei constă în condensarea acetoacetilcoenzimei A cu acetilcoenzima A; se formează β-hidroxi-β-metilglutarilcoenzima A. Etapa următoare constă în reducerea enzimatică a grupării tiolesterice din β-hidroxi-β-metil-glutarilcoenzima A la grupa de alcool primar, respectiv la acidul mevalonic (acid β-metil-β,δ-dihidroxivalerianic).

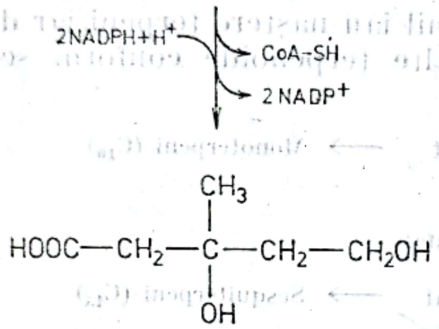
Acidul mevalonic a fost izolat în unele reacții biochimice sub forma lactonei sale (K. Folkers, 1956), dovedindu-se astfel intervenția lui în aceste sinteze. El a fost obținut sintetic și utilizat ca atare sau marcat izotopic în cercetări ulterioare.

Scanned with OKEN Scanner

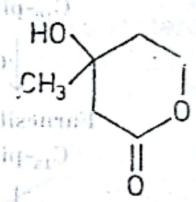


Acetilcoenzimă A — Acetoacetilcoenzimă A

β-Hidroxi-β-metilglutarilcoenzimă A

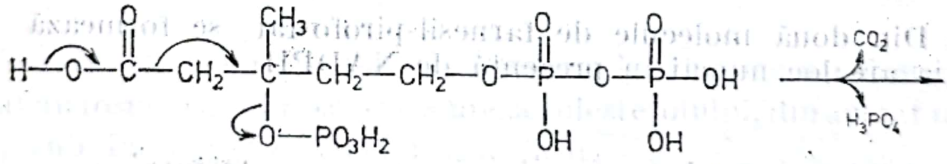


Acid β-metil-β,δ-dihidroxi-valerianic (Acid mevalonic)

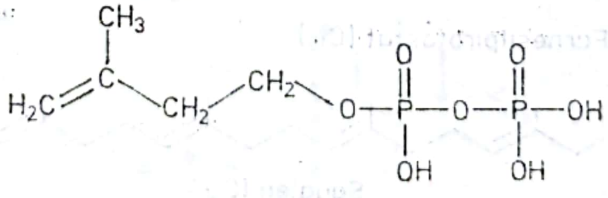


Lactona acidului mevalonic

Acidul mevalonic fosforilat (de ATP) la acid fosfo-pirofosfatomevalonic pierde CO_2 și un rest de acid fosforic, dînd 3-metil-3-butenilpirofosfat (izopren activat).

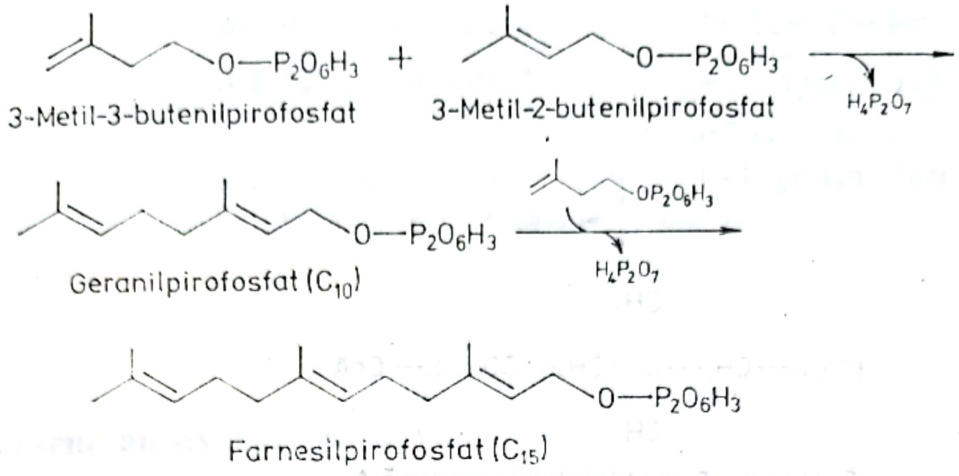


Acid-3-fosfo-5-pirofosfatomevalonic

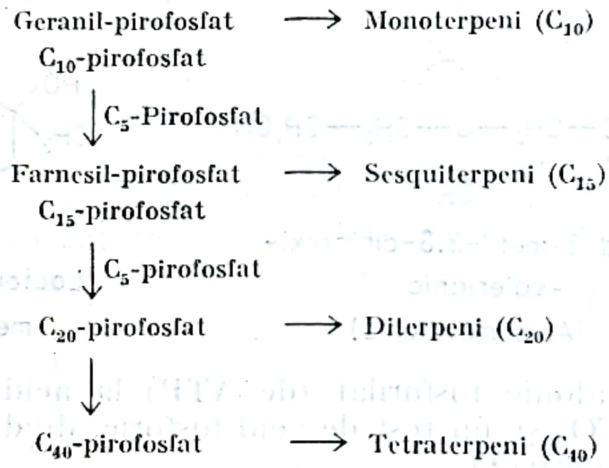


3-Metil-3-butenilpirofosfat

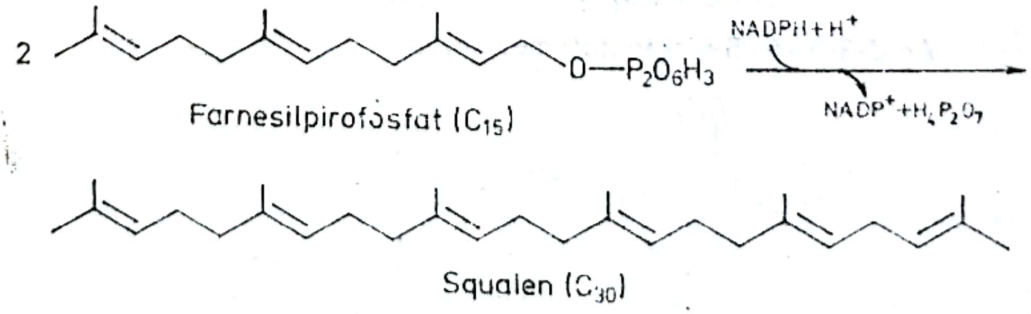
Sinteze de terpenoide. Prin condensarea 3-metil-3-butenilpirofosfatului cu izomerul său, 3-metil-2-butenilpirofosfatul, se formează, într-o primă etapă, pirofosfat de geranil; prin condensarea acestuia cu o nouă moleculă de unitate C_5 se formează pirofosfat de farnesil.



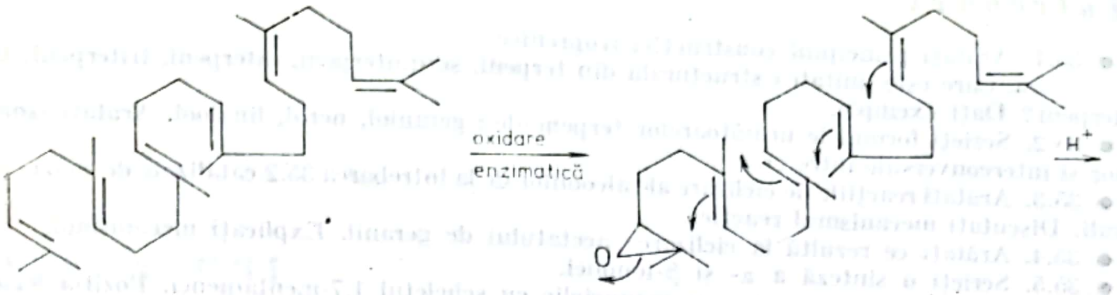
Din pirofosfatul de geranil iau naștere terpeni iar din pirofosfatul de farnesil se formează celelalte terpenoide conform schemei.

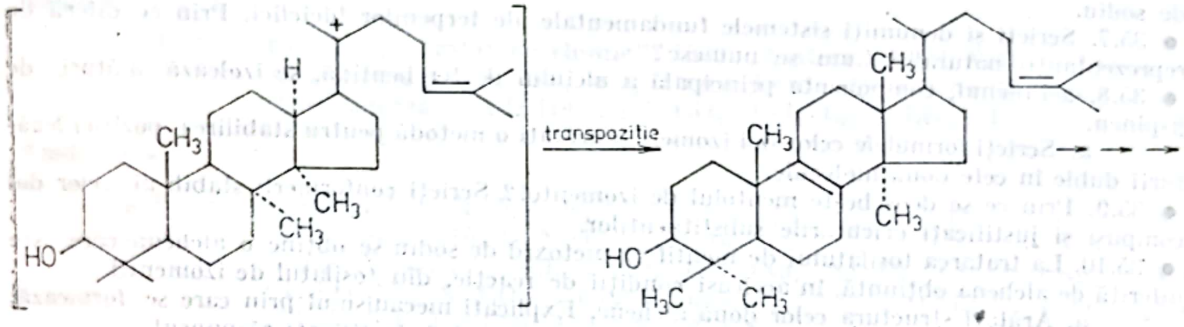


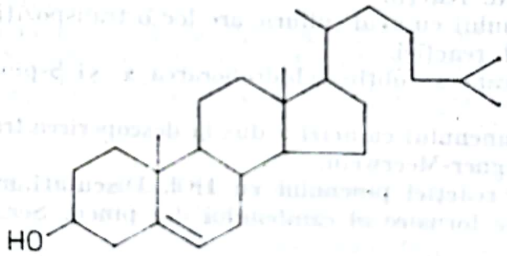
Din două molecule de farnesil-pirofosfat se formează squalen. Reacția are loc numai în prezență de NADPH.



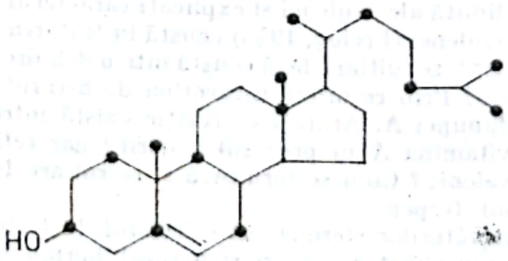
Sinteza steroizilor. Sub influența enzimelor din ficat, squalenul trece într-un epoxid care se ciclizează și care printr-o serie de transformări (transpoziții) trece în lanosterol, precursorul colesterolului (Woodward, Bloch, 1953).







Unităţile de acetat iniţiale ale sintezei biochimice a colesterolului din acetat au fost demonstrate prin sinteza colesterolului, din acetat marcat izotopic, sub influenţa enzimelor din ficat.



Atomii marcaţi cu negru provin din grupa $^{14}CH_3$ iar ceilalţi din grupa COOH a $^{14}CH_3$—COOH.

Întrebări

● 35.1. Arătați principiul construcției izoprenice.

a. Care este unitatea structurală din terpeni, sesquiterpeni, diterpeni, triterpeni, tetraterpeni? Dați exemple.

● 35.2. Scrieți formulele următoarelor terpenoide: geraniol, nerol, linalool. Arătați izomeria lor și interconversiile între ei.

● 35.3. Arătați reacțiile de ciclizare ale alcoolilor de la întrebarea 35.2 catalizate de acizi minerali. Discutați mecanismul reacției.

● 35.4. Arătați ce rezultă la ciclizarea acetatului de geranil. Explicați mecanismul.

● 35.5. Scrieți o sinteză a α- și β-iononei.

● 35.6. Limonenul este un terpen monociclic cu scheletul 1,7-mentadienei. Poziția legăturii duble din ciclu a fost demonstrată prin înrudire cu carvona (2-ceto-7-mentena). Propuneți o cale de a transforma carvona în limonen utilizînd drept reactivi clorură de nitrozil și hidroxid de sodiu.

● 35.7. Scrieți și denumiți sistemele fundamentale ale terpenilor biciclici. Prin ce diferă de reprezentanții naturali? Cum se numesc?

● 35.8. α-Pinenul, componenta principală a uleiului de terebentină, se izolează alături de β-pinen.

a. Scrieți formulele celor doi izomeri și arătați o metodă pentru stabilirea poziției legăturii duble în cele două molecule.

● 35.9. Prin ce se deosebește mentolul de izomentol? Scrieți conformerii stabili ai celor doi compuși și justificați orientările substituenților.

● 35.10. La tratarea tosilatului de mentil cu metoxid de sodiu se obține o alchenă care este diferită de alchena obținută, în aceleași condiții de reacție, din tosilatul de izomentil.

a. Arătați structura celor două alchene. Explicați mecanismul prin care se formează.

b. Care din cei doi tosilați va reacționa mai repede? Justificați răspunsul.

● 35.11. La acetoliza tosilaților de bornil și de izobornil se obține acetat de camfen. Arătați mecanismul acestei reacții. Care din cei doi tosilați va reacționa cu viteză mai mare? Explicați accelerarea uneia din aceste reacții.

● 35.12. La tratarea pinenului cu acid sulfuric are loc o transpoziție prin care se obține terpineol. Scrieți mecanismul reacției.

● 35.13. Arătați alcoolii care se obțin la hidroborarea α- și β-pinenului. Scrieți mecanismul reacției de hidroborare.

● 35.14. Studiul reacției pinenului cu acizi a dus la descoperirea transpozițiilor cunoscute sub numele de transpoziții Wagner-Meerwein.

a. Arătați produșii reacției pinenului cu HCl. Discutați mecanismul acestei reacții.

b. Arătați modul de formare al camfenului din pinen. Scrieți etapele și mecanismul reacțiilor.

c. Cum se transpune camfenul în borneol? Prin ce se deosebește borneolul de izoborneol?

d. Arătați etapele prin care se formează camfor din pinen.

● 35.15. Scrieți enantiomerii borneolului formați prin reducerea camforului.

● 35.16. Terpinul a fost obținut din esterul acidului ciclohexanon-4-carboxilic și iodură de metilmagneziu. Arătați cum se realizează această sinteză.

● 35.17. Camforul a fost obținut prin sinteză dien pornind de la trimetilciclopentadienă. Propuneți filodiena și arătați transformările ulterioare necesare.

● 35.18. Propuneți o sinteză a farnesolului utilizînd clorură de geranil, ester acetilacetic și acetilenă.

● 35.19. Sesquiterpenoidele naturale au schelet de bază azulenic.

a. Scrieți structurile limită ale azulenei și explicați caracterul ei aromatic.

b. Una din sintezele azulenei (Prelog, 1953) constă în tratarea indanului cu ester diazoacetic. Arătați etapele acestei sinteze (ultima fază constă într-o dehidrogenare a inelului de cinci).

● 35.20. Ce sînt carotinoidele? Prin ce diferă α-carotina de β-carotină?

● 35.21. Scrieți formula vitaminei A. Arătați ce relație există între vitamina A și carotină (care din ele?). Ce rol are vitamina A în procesul vederii? dar retinalul?

● 35.22. Ce este acidul mevalonic? Cum se formează și ce rol are în sinteza izoprenoidelor? Arătați etapele sintezei unui terpen.

● 35.23. Scrieți formulele următorilor steroizi: a. colesterol, b. testosteronă, c. estronă.

Prin ce se deosebesc, din punct de vedere structural, hormonii estrogeni de ceilalți hormoni? Care este scheletul caracteristic al hormonilor corticosteroizi?

● 35.24. Prin ce diferă ergocalciferolul de colecalciferol? Cum se formează vitaminele D din provitaminele corespunzătoare?

● 35.25. Arătați rolul acetilcoenzimei A în diferite sinteze biochimice.

Scanned with OKEN Scanner

RĂSPUNSURI

Capitolul 1

1.1. Berzelius, „Tratat de chimie", 1802. „Sinteza ureei", Wöhler, 1828.
1.5. Acizi Lewis : $AlCl_3$, BF_3, SO_3. Bazele Lewis sînt și baze Brönsted.
1.7. Reacționează cu CH_3Hg^+ : R^-, $CH_2{=}CH_2$, C_6H_6, CH_3^-, I^-.

Capitolul 2

2.1. a. Frankland, 1853 ; Kekulé, 1858 ; Couper, 1858 ; van't Hoff și le Bel, 1874.
2.2. a. W. Kossel, 1916, G. N. Lewis, 1916.
2.3. a. Compuși ionici : NaCl, KOH, CH_3ONa, NH_4Cl, CH_3OSO_2Na, NaCN, CH_3COONa, Na_2CO_3. Compuși covalenți : CH_3Cl, CH_3OH, H_2O, H_2SO_4, $(CH_3O)_2SO_2$, CH_3COOH, HCN, CH_3CN.
2.4. b. Moment electric = 0 : CH_3CH_3, CCl_4.
2.5. c. Predomină *E*.
d. $CH_3CHClCH_3$, Cl_2CH-CH_3.
2.7. E. Schrödinger, 1926.
b. n = 1 (1*s*), n = 2 (2*s*, 2*p*^{3}), n = 3 (3*s*, 3*p*^{3}, 3*d*^{5}).
2.10. b. CH_3CN (sp^3, sp), $CH_2{=}C{=}CH_2$ (sp^2, sp, sp^2), $CH_2{=}C{=}O$ (sp^2, sp), $CH_3C{\equiv}CH$ (sp^3, sp, sp), CH_3^+, (sp^2), CH_3^- (sp^3), $:CH_2$ (carbenă singlet, sp^2, triplet, sp).

Capitolul 3

3.2. a. C_7H_8 (toluen), b. $C_7H_6O_2$ (acid benzoic), c. $C_4H_6O_4$ (acid succinic), d. $C_{12}H_{10}N_2$ (azobenzen), e. $C_6H_3N_3O_7$ (acid picric).
3.4. Utilizați formulele § 3.3.A. Masa absolută, m_1 pentru carbon = $12/6{,}02\cdot10^{23}$ = $=19{,}93\cdot10^{-24}$ g, m_2 pentru H = $1{,}66\cdot10^{-24}$ g, masa redusă $\mu_{CH}=1{,}53\cdot10^{-24}$;

$$\nu_{CH}=\frac{1}{2(3{,}14)(3\cdot10^{10})}\sqrt{\frac{5{,}0\cdot10^{-5}}{1{,}53\cdot10^{-24}}}=3\,030\ \text{cm}^{-1}.$$

3.5. Masa absolută D = $0{,}33\cdot10^{-24}$, O = $2{,}66\cdot10^{-24}$ g ; $\nu_{CD}=2\,240$ cm^{-1}, $\nu_{OH}=3\,650$ cm^{-1}, $\nu_{OD}=2\,658$ cm^{-1}.
3.9. 1 : 12 ; $CHCl_3$ are semnalul mai dezecranat.
3.10. Singlet (s) : izomerul CH_3-CCl_3 (metilcloroform). Spectrul izomerului, $Cl-CH_2-CHCl_2$ (1,1,2-tricloretan), prezintă un dublet (d) pentru CH_2 și un triplet (t) pentru CH.
3.11. $\overset{s}{CH_3}-COO\overset{s}{CH_3}$, $H-COO\overset{q}{CH_2}-\overset{t}{CH_3}$ (q = quartet). La decuplarea protonilor grupei CH_2 semnalul grupei CH_3 devine singlet.
3.12. $\overset{t}{CH_3}-\overset{st}{CH_2}-\overset{qv}{CH_2}-\overset{t}{CH_2}OH$, $\overset{d}{(CH_3)_2}\overset{m}{CH}-\overset{d}{CH_2}OH$, $\overset{d}{CH_3}\overset{m}{CH}(OH)-\overset{d}{CH_2}-\overset{s}{CH_3}$,
$\overset{s}{(CH_3)_3}C-\overset{s}{OH}$ (st = sextet, 6 linii ; qv = quintet, 5 linii).
3.13. $\overset{s}{CH_3}-CO-\overset{s}{CH_3}$ (1718 cm^{-1}), $\overset{t}{CH_3}-\overset{qv}{CH_2}-\overset{t}{CH}{=}O$ (1 745 cm^{-1}).
3.14. $C_6H_5-CH(CH_3)_2$
3.15. $Cl-\overset{t}{CH_2}-\overset{qv}{CH_2}-\overset{t}{CH_2}-Cl$

Scanned with OKEN Scanner

3.16. a. $\overset{t}{CH_3}-\overset{st}{CH_2}-\overset{t}{CH_2}-OH$, b. $\overset{d}{CH_3}-\underset{\displaystyle OH}{\overset{hp}{CH}}-\overset{d}{CH_3}$ (hp = heptet, 7 linii),

c. $\overset{t}{CH_3}-\overset{q}{CH_2}-CO-\overset{s}{N}(CH_3)_2$, d. $\overset{t}{CH_3}-\overset{q}{CH_2}-Br$,

e. $\overset{t}{CH_3}-\overset{q}{CH_2}-COO\overset{s}{CH_2}Cl$, f. $\overset{s}{ClCH_2}-COO\overset{q}{CH_2}-\overset{t}{CH_3}$,

g. $\overset{s}{CH_3}-CO-\overset{q}{CH_2}-\overset{t}{CH_3}$, h. $\overset{s}{CH_3}-\overset{s}{CBr_2}-CH_3$,

i. $\overset{t}{CH_3}-\overset{q}{CH_2}-OOC-\overset{s(4H)}{CH_2}-CH_2-COO-\overset{q}{CH_2}-\overset{t}{CH_3}$,

j. $\overset{d}{CH_3}-\overset{qv(2H)}{CHBr}-CHBr-\overset{d}{CH_3}$, k. $\overset{s}{CH_3}-\overset{s}{CBr_2}-\overset{q}{CH_2}-\overset{t}{CH_3}$.

3.17. $\overset{4}{CH_3}-\overset{3}{CH_2}-\overset{2}{CH_2}-\overset{1}{CH_2}-OH$, ordinea deplasării: $C_1 > C_2 > C_3 > C_4$.

Capitolul 4

4.3. a. $\Delta G^0 = -2{,}303\ (1{,}98\ cal \cdot grad^{-1} \cdot mol^{-1})\ (500°K)\ \log(60/40)$.
$\Delta G^0 = -0{,}40\ kcal \cdot mol^{-1}$.
A mai stabil decît B cu 0,4 $kcal \cdot mol^{-1}$.

b. ΔG la conversie 20% A în B $= -1{,}77\ kcal \cdot mol^{-1}$.

c. La conversie 30% $\Delta G = -1{,}239\ kcal \cdot mol^{-1}$, la conversie 70% $\Delta G = +0{,}439\ kcal \cdot mol^{-1}$, pozitiv, termodinamic imposibil în condițiile date; necesită aport de energie.

d. $\log K = \Delta G°/2{,}303\ RT$.
La 500°K: $K = 1{,}5$, $x = 60\%$, $1 - x = 40\%$.
La 300°K: $K = 1{,}96$, $x = 66\%$, $1 - x = 34\%$.

4.6. a. La 0,5 ore $(a - x) = 0{,}0465 - 0{,}0033 = 0{,}0432$, $\log(a - x) = -1{,}365$.
Se calculează la fel pentru toți timpii t.

b. $\log a - \log(a - x) = 0{,}4343\ kt$, de unde rezultă k. Pentru 0,5 ore, $k = 0{,}147\ ore^{-1}$.

d, e. Ordinul I, dreaptă.

f. Panta dreptei $-k/2{,}303 = -0{,}0643$; $k = 0{,}148\ ore^{-1}$.

g. $t_{1/2} = 2{,}303\ \log 2/k = 0{,}693/0{,}147 = 4{,}71\ ore^{-1}$.

4.7. La 5° viteza crește de 1,4 ori ($k = 0{,}205\ ore^{-1}$), la 20°, 2^2, viteza crește de 4 ori ($k = 0{,}588\ ore^{-1}$). la 40°, 2^4, viteza crește de 16 ori, la 50° de 32 de ori.

4.8. Rezultate după 4 minute (restul se calculează la fel): a. 0,00140 $mol \cdot l^{-1}$, b. 0,00360 $mol \cdot l^{-1}$, c. $k_2 = 11{,}1\ l \cdot mol^{-1} \cdot min^{-1}$.

4.9. c. 23,3 $kcal \cdot mol^{-1} \cdot 7/10 = 16{,}3°$ K.

Capitolul 5

5.2. Biciclopentan: [2.1.0], [1.1.1]. Biciclohexan: [2.2.0], [3.1.0], [2.1.1]. Biciclohеptan: [4.1.0], [3.2.0], [3.1.1], [2.2.1]. Biciclooctan: [5.1.0], [4.2.0], [3.3.0], [4.1.1], [3.2.1], [2.2.2].
Suma numerelor din parantezele pătrate este n − 2 din numărul n al atomilor de carbon din sistemul policiclic.

5.6. $R-COOH \longrightarrow R-COONa \xrightarrow{Kolbe} R-R$

$R-COOH \longrightarrow R-COOAg \xrightarrow{Br_2} R-Br \xrightarrow{red.} R-H$
($R = C_{15}$ sau C_{17})

5.8. a. Formarea compusului $(ROOC)_2CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH(COOR)_2$.

5.12. $(CH_3)_3C-CH_2-C(CH_3)_3$

5.15. b. $\dot{C}H_3 + CCl_4 \longrightarrow CH_3Cl + Cl_3C^{\cdot}$; $2\,Cl_3C^{\cdot} \longrightarrow Cl_3C-CCl_3$

c. $2\,(CH_3)_3C^{\cdot} \longrightarrow (CH_3)_3C-C(CH_3)_3$

5.19. a. $C_5H_{12(l)} + 8\,O_{2(g)} = 5\,CO_{2(g)} + 6\,H_2O_{(l)}$

b. $(12\,C-H) + (4\,C-C) = (12 \cdot 54) + (4 \cdot 49{,}3) = 845{,}2\ kcal \cdot mol^{-1}$.

Scanned with OKEN Scanner

5.20. a. $\Delta H_f^0 = \Delta H_c$ (5C + 12H) − ΔH_c (C_5H_{12} experimental)
$5\ C + 5\ O_2 = 5\ CO_2$ $\quad \Delta H_c = 5(-94{,}5) = -470{,}25$ kcal · mol^{-1}
$3\ (2H_2 + O_2) = 3(2H_2O)$ $\quad \Delta H_c = 3(-136{,}6) = -409{,}8$ kcal · mol^{-1}
ΔH_c (5 C + 12 H) = −880,05 kcal · mol^{-1}
ΔH_f^0 n-pentan (l) = (−880,05) + 838,8 = −41,2 kcal · mol^{-1}
ΔH_f^0 izopentan (l) = (−880,05) + 837,3 = −42,7 kcal · mol^{-1}
ΔH_f^0 neopentan (l) = (−880,05) + 835,2 = −44,8 kcal · mol^{-1}

b. $\Delta H_f^0 = \Delta H_c$ (4C + 10H) − ΔH_c (C_4H_{10} exp.)
ΔH_c (4C + 10H) = −717,7 kcal · mol^{-1}; ΔH_f^0 n-butan = −30,3
ΔH_f^0 izobutan = −32,3 kcal · mol^{-1}

c. ΔH_c (2C + 4H) = −324,7, ΔH_f^0 = +12,5 kcal · mol^{-1}.

5.21. Butan: $\Delta H_{fa}^0 = \Delta H_f^0 - \Delta H_{fa}^0$ (4C) − ΔH_{fa}^0 (10H)
= −30,3 − (4 · 170,9) − (10 · 52,1) = −1 234 kcal · mol^{-1}
Izobutan: ΔH_{fa}^0 = −1 236 kcal · mol^{-1}
Pentani: $\Delta H_{fa}^0 = \Delta H_f^0 - \Delta H_{fa}$ (5C + 12H) = −1 479,7
n-Pentan: ΔH_{fa}^0 = −41,2 − 1179,7 = 1 520,9 kcal · mol^{-1}
Izopentan: ΔH_{fa}^0 = −42,7 − 1479,7 = 1 522,4 kcal · mol^{-1}
Neopentan: ΔH_{fa}^0 = −41,8 − 1479,7 = 1 524,5 kcal · mol^{-1}
b. Pozitiv = D, căldura de disociere în atomi.

5.23. a. $\Delta G_T^0 = -2{,}303\ RT \log K$; la 80°: $K = 0{,}333$, $x = 25\%$;
b. $\Delta G^0 = -2{,}303\ RT \log(x/1 - x) = 0{,}77$ kcal · mol^{-1}.
c. la 50°: $K = 0{,}2725$, $x = 21\%$ (metilciclopentan), $1 - x = 79\%$;
la 25°: $K = 0{,}3013$, $x = 23\%$, $1 - x = 77\%$.

5.24. a. $\Delta H = -28$ kcal · mol^{-1}, $E_{act} > 0$; b. $\Delta H = +88$ kcal · mol^{-1}, $E_{act} = \Delta H$;
c. $\Delta H = -88$ kcal · mol^{-1}, $E_{act} = 0$.

Capitolul 6

6.4. b. *anti* 80%, *gauche* 20%.

6.5. b. Diferența de energie potențială între conformerii a și e ai metilciclohexanului este dublul valorii din n-butan (0,9) deci 1,8 kcal · mol^{-1}.

2 interacții 1,3

6.6. Metilciclohexanul este 95% conformer cu metil ecuatorial.
trans-1,2 (a, a), 4 interacții gauche, E = 3,6 kcal · mol^{-1}
(e, e), 1 interacție gauche, E = 0,9 kcal · mol^{-1}
Diferența 3,6 − 0,9 = 2,7 kcal · mol^{-1}, 99% conformer e, e.
cis-1,2 (e, a), 3 interacții, E = 2,7 kcal · mol^{-1}.
Diferența între *cis* (2,7 kcal) și *trans* (0,9 kcal) = ΔH = 1,8 kcal · mol^{-1}.
La fel se calculează pentru 1,3-*cis* (a, a) 4 interacții, E = 5,4 kcal; 1,3-*cis* (e, e) zero interacții; 1,3-*trans* (e, a) 2 interacții, E = 1,8; *cis* mai stabil decît *trans* cu 1,8 kcal. 1,4-*cis* (e, a) 2 interacții, E = 1,8 kcal; 1,4-*trans* (e, e) zero interacții; 1,4-*trans* (a, a) 4 interacții, E = 3,6; *trans* (e, e) mai stabil decît *cis*.

6.7.

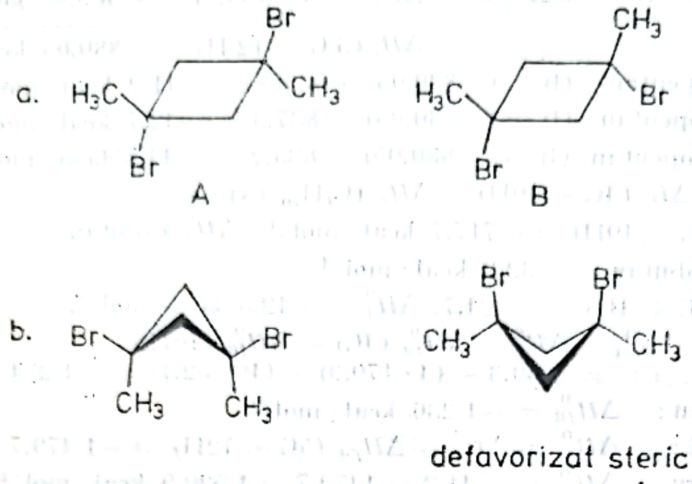
1,3-*trans* (e e)
stabil baie

1,3-*cis* (a e)
2 interacții 1,3

1,3-*cis* (e e)
stabil scaun

6.9. a. CH—Br ; b. echilibru conformer e $\rightleftarrows$ a, c. Br(e) 80 %, d. brom (e) fără interacții 1

6.10.



Capitolul 7

7.2. a = *E*, b = *Z*, c = *E*, d = *E*, f = *E*, g = *Z*, h = *E*.

7.3. În compușii cu scheletele de la răspunsul 5.2 dubla legătură este astfel plasată încît să nu fie implicați atomii de carbon „cap de punte".

7.5. Izomerul cel mai stabil are căldura de hidrogenare și căldura de ardere mai mică.

7.6. ΔH_c mai mari : metilenciclohexan și metilenciclopentan (nestabil) ; ΔH^0_{fa} mai mari : metilciclopentena și metilciclohexena (stabil). Izomerii mai stabili : 1-metilciclohexenă și 1-metilciclopentenă.

7.13. Adiție homolitică. Se obține $Cl_3C-CH_2CHCl-CH_2CH_3$.

7.17. *trans* : degradare Hofmann ; *cis* : degradare Cope (posibili doi izomeri).

7.18. *cis* : $KMnO_4$ neutru ; *trans* : epoxid + HO^- sau H^+.

7.19. $F_3C-CH_2-CH_2Br$, $F_3C-CH_2CH_2CHBr-CH_3$.

7.22. a. monomer puțin reactiv, radical reactiv : clorura de vinil, acetat de vinil ; monomer activ, radical stabilizat prin conjugare : stiren, α-metilstiren, metacrilat de metil, acrilonitril.

b. Clorura de vinil și acetatul de vinil sînt monomeri puțin reactivi în comparație cu stirenul.

c. mărirea procentului de promotor scade gradul de polimerizare.

d. 0,01 % inhibitor se consumă în perioada de inducție ; 1 % inhibă reacția.

Capitolul 8

8.6. $\Delta G^0 = 53\,350 \quad T - 12{,}7 \quad T - 2\ (-21\,470 + 26{,}0\ T) = 96\,290 - 64{,}7 \quad T$

$T = 1488$ K

ΔG^0 la 500°C = +46 277 cal, imposibil termodinamic

ΔG^0 la 1 500°C = 1 773 K = −18 423,1 cal, posibil

8.7. Acetilena se păstrează în butelii umplute cu kiselgur îmbibat cu acetonă ; în aceste butelii acetilena se comprimă la 15 at. — Nu poate fi comprimată la presiuni mai mari deoarece explodează.

8.12. a. $H_2O > CH_3OH > CH{\equiv}CH > NH_3 > CH_3CH_3 > CH_4$

b. $CH_3^- > CH_3CH_2^- > NH_2^- > CH{\equiv}C^- > CH_3O^- > HO^-$

c. stînga, CH_3OH este acid mai tare decît $CH{\equiv}CH$ iar $CH{\equiv}C^-$ bază mai tare decît CH_3O^-.

Capitolul 9

9.2. Izomeri optici : b, g. Izomeri geometrici : f.

9.8.

$$(CH_3)_2C(OCOCH_3)-C{\equiv}CH \longrightarrow (CH_3)_2\overset{+}{C}-C{\equiv}CH \longleftrightarrow (CH_3)_2C{=}C{=}CH^+$$

$$\xrightarrow{CH_3COOH} (CH_3)_2C{=}C{=}CH-OCOCH_3$$

Capitolul 10

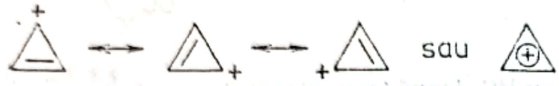
10.4. Butadiena (conjugare deschisă), E_{conj} 3,5 kcal · mol^{-1}; benzen (conjugare izovalentă), E_{conj} 36 kcal · mol^{-1}.

10.5.

$CH_2{=}CH{-}\overset{+}{C}H{-}CH{=}CH_2 \leftrightarrow CH_2{=}CH{-}CH{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2 \leftrightarrow \overset{+}{C}H_2{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2$

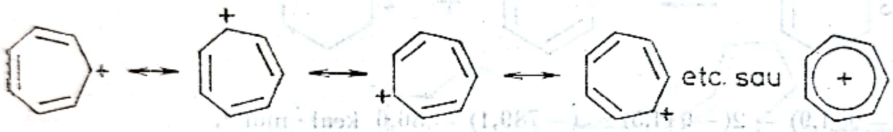
$CH_2{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2 \leftrightarrow \overset{+}{C}H_2{-}CH{=}CH_2$ Conjugare izovalentă

$(CH_3)_2C{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2 \leftrightarrow (CH_3)_2\overset{+}{C}{-}CH{=}CH_2$ Conjugare deschisă



Conjugare izovalentă

Conjugare deschisă



Conjugare izovalentă

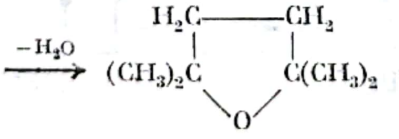
10.6. $(57{,}9 - 54{,}1) = 3{,}8$ kcal · mol^{-1}.

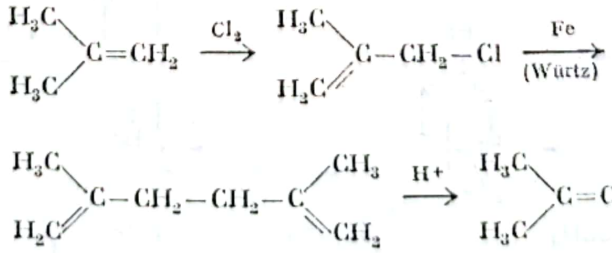
10.7. $4(C{=}C) + 4(C{-}C) + 8(C{-}H) = (4 \cdot 117{,}4) + (4 \cdot 49{,}3) + (8 \cdot 54{,}0) = 1\,098{,}8$ kcal · mol^{-1}. $E_{conj} = 3{,}8$ kcal · mol^{-1}.

10.8. $2(C{=}C) + (C{-}C) + 6(C{-}H) = (2 \cdot 119{,}1) + 49{,}3 + (6 \cdot 54{,}0) = 611{,}5$. $E_{conj} = 611{,}5 - 608{,}0 = 3{,}5$ kcal · mol^{-1}.

10.12. a. $(CH_3)_2CO + NaC{\equiv}CNa + OC(CH_3)_2 \longrightarrow$

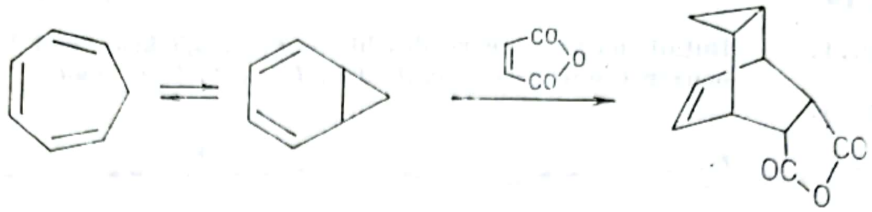
$(CH_3)_2C(OH){-}C{\equiv}C{-}C(OH)(CH_3)_2 \xrightarrow{H_2/Pd} (CH_3)_2C(OH){-}CH_2{-}CH_2{-}C(OH)(CH_3)_2$

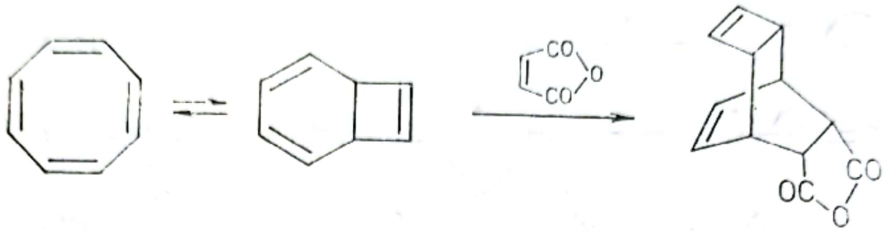
$\xrightarrow{-H_2O}$  $\xrightarrow{-H_2O} (CH_3)_2C{=}CH{-}CH{=}C(CH_3)_2$

b. 

10.14. $(CH_3)_2C{=}CH{-}CH{=}C(CH_3)_2$

10.19.

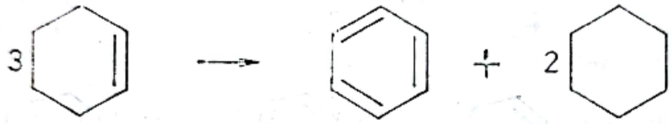




10.22. Se marchează pozițiile 1 și 6 cu ^{14}C. După izomerizare și ozonoliză se obține formaldehidă (CH_2O) care conține jumătate din radioactivitatea inițială.

Capitolul 11

11.3.



$3(-901{,}9) - 2(-914{,}5) - (-789{,}1) = 36{,}6$ kcal · mol^{-1}.

11.5. Nu. Trecerea ciclohexadienei la benzen este o reacție exotermă ($\Delta H = -5{,}6$ kcal · mol^{-1}) deoarece se trece la stare aromatică.

11.7. b. Efect izotopic la sulfonare.
f. E_{conj} = aprox 25 kcal · mol^{-1}.

11.12. Mesitilena este mai reactivă decît benzenul. Produs major acetilmesitilenă.

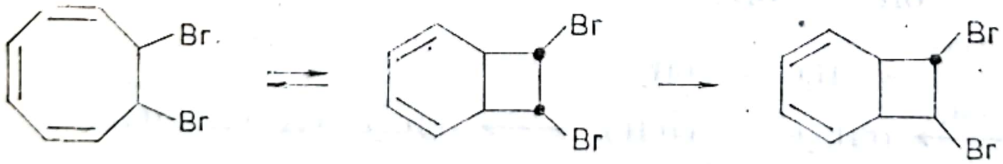
11.18. a. Nu reacționează, b. $C_6H_5CH_2Li + C_6H_6$, c. nu reacționează, d. $(C_6H_5)_3CLi + C_6H_6$.

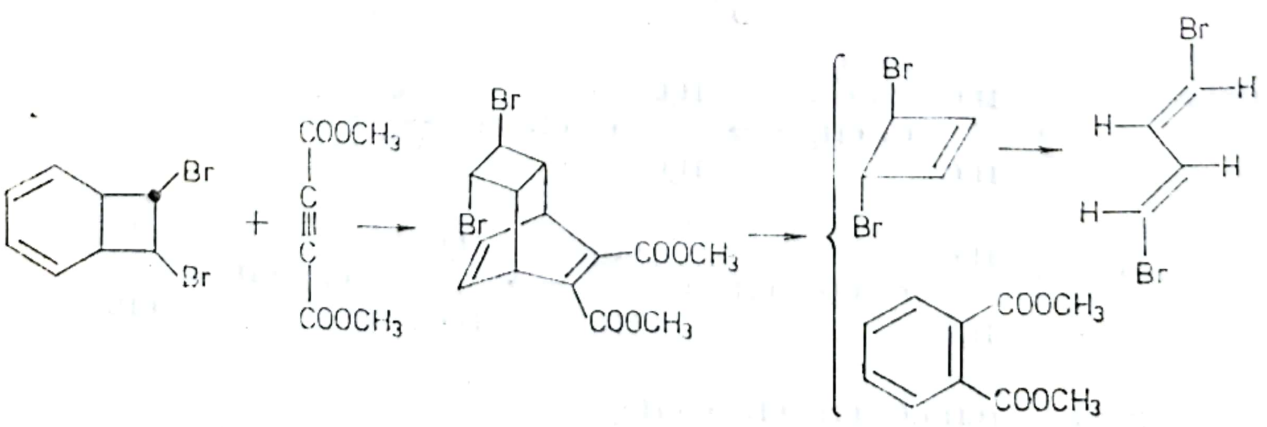
Capitolul 12

12.7. Naftalină sodată; dihidro- și tetrahidronaftalină.

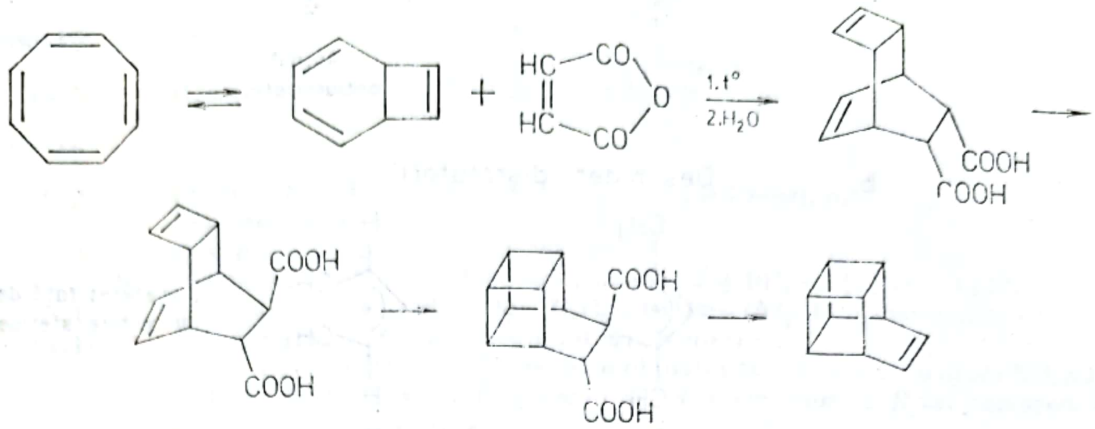
Capitolul 13

13.10.



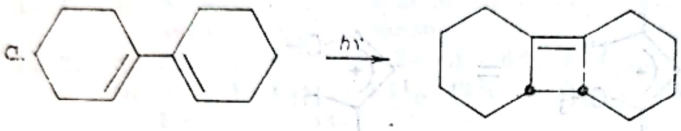


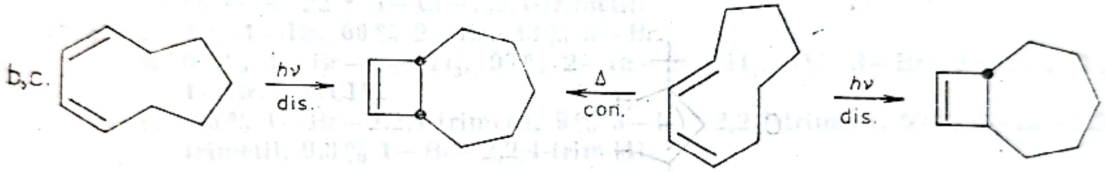
13.12.

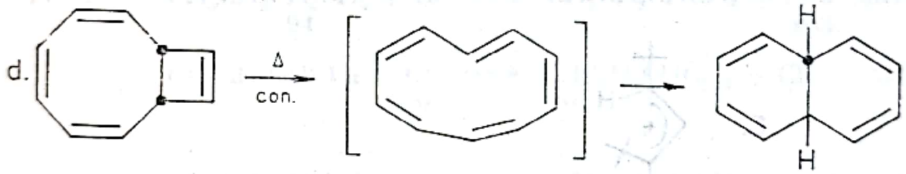


Capitolul 14

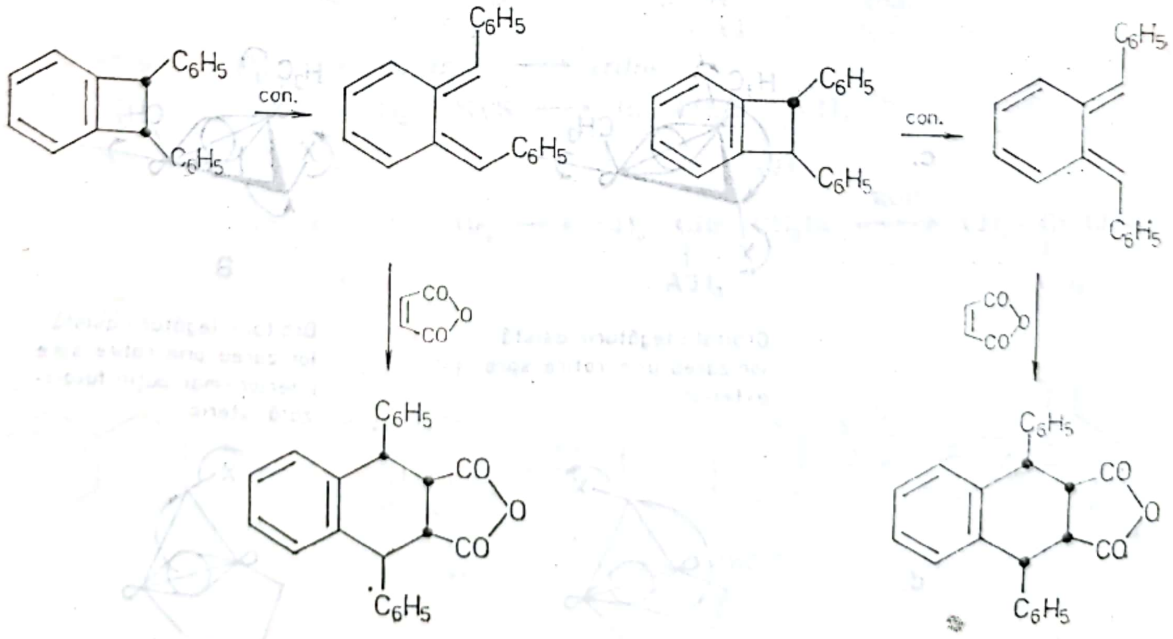
14.3.







14.4.

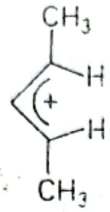


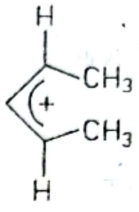
14.5. a.

4n+2, n=0
aromatic

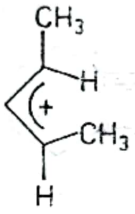
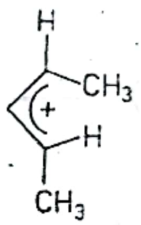
4n, n=1
antiaromatic

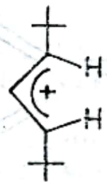
b. Deschideri disrotatorii

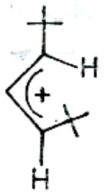
A.  I

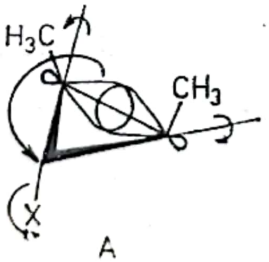
și  II

I preferat față de II din motive sterice

B.  = 

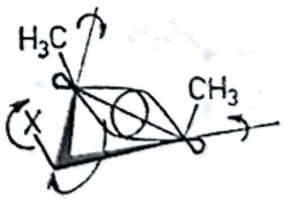
C. 

D. 

c. 

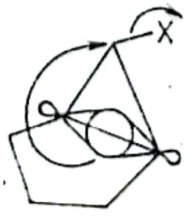
A

Orbitalii legăturii asistă ionizarea prin rotire spre exterior.

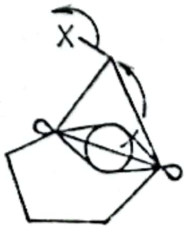


B

Orbitalii legăturii asistă ionizarea prin rotire spre interior - mai puțin favorizată steric.

d. 

nefavorizat steric



favorizat steric

14.7. și 14.8. Implică reacții electrocinetice interzise termic. În reacția ionică de izomerizare se eliberează energia.

Capitolul 15

15.5. Reactivitate mărită în SN2.

Capitolul 16

16.2. Chirali : b, c, f, g, h, i, j, k, l, m (*trans*), n (*trans*), o.
Achirali : a, d, e.

16.4. Desființarea asimetriei, racemizare.

16.7. b. Puritate optică 40 % dextrogir, c. $[\alpha] = +10°$, d. $[\alpha] = +12{,}5°$.

16.15. $C_6H_5-CH=CH-CH_3 \longrightarrow C_6H_5-CHBr-CH_2CH_3$ (enantiomeri)

16.17. În cianhidrină prioritățile scad în ordinea : $HO > CN > C_2H_5 > CH_3$ iar în combinația bisulfitică, în ordinea $SO_3Na > HO > C_2H_5 > CH_3$. În notarea *R*—*S*, o cianhidrină *R* are corespondent o combinație bisulfitică *S*.

Capitolul 17

17.1. d. Se substituie halogenul aflat în poziția *orto-para* față de ceilalți doi ; se obține 2,4-dicloranisol.

17.3. a. 21 % 1—Cl, 53 % 2—Cl, 26 % 3—Cl.
b. 28 % 1—Cl—2—CH_3, 23 % 2—Cl—2—CH_3, 35 % 3—Cl—2—CH_3, 14 % 1—Cl—3—CH_3.
c. 33 % 1—Cl—2,2,4-trimetil, 28 % 3—Cl—2,2,4-trimetil, 18 % 4—Cl—2,2,4-trimetil, 22 % 1—Cl—2,2,4-trimetil.

17.4. a. 1 % 1—Br, 66 % 2—Br, 33 % 3—Br.
b. 0,3 % 1—Br—2—CH_3, 90 % 2—Br—2—CH_3, 9 % 3—Br—2—CH_3, 0,2 % 1—Br—3—CH_3.
c. 0,5 % 1—Br—2,2,4-trimetil, 9 % 3—Br—2,2,4-trimetil, 90 % 4—Br—2,2,4-trimetil, 0,3 % 1—Br—2,2,4-trimetil.

17.5.
$$\underset{94}{CH_3CH_2CH_2CH_3} + Cl^{\bullet} \longrightarrow CH_3CH_2\dot{C}HCH_3 + \underset{103}{HCl} \quad \Delta H = -9 \text{ kcal}$$

$$CH_3CH_2\dot{C}HCH_3 + \underset{58}{Cl_2} \longrightarrow \underset{80}{CH_3CH_2\underset{Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3} + Cl^{\bullet} \quad \Delta H = -22 \text{ kcal}$$

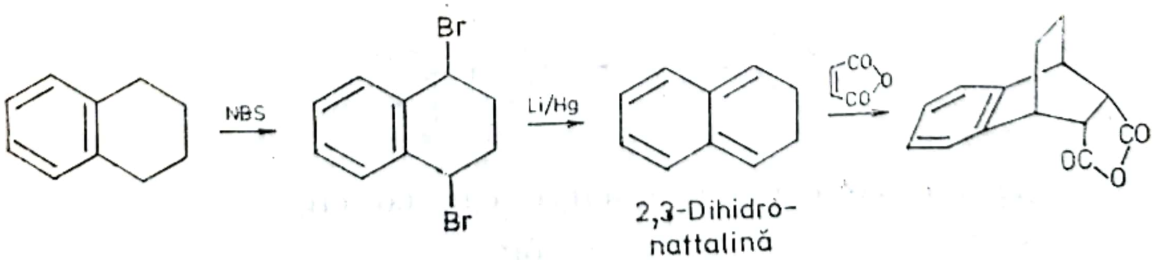
$$\underset{94}{CH_3CH_2CH_2CH_3} + \underset{58}{Cl_2} \longrightarrow \underset{80}{CH_3CH_2\underset{Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3} + \underset{103}{HCl} \quad \Delta H = -31 \text{ kcal}$$

17.9. *cis* ⟶ *treo*, *trans* ⟶ *eritro*.

17.10.
$$CH_3-\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}=CH_2 + NBS \longrightarrow Br-CH_2-\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}=CH_2$$

$$CH_3-\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}=CH_2 + Br_2 \longrightarrow CH_3-\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}Br-CH_2Br \xrightarrow{KOH} CH_3-\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}=CHBr$$

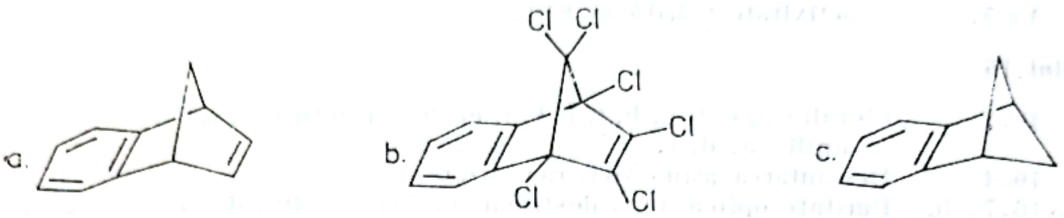
17.12.



2,3-Dihidronattalină

17.13. $ROH \longrightarrow ROTs \xrightarrow{X^-} R-X$ (X = Cl, Br, I, F) sau din R—COOH prin reacţie Hunsdiecker (R—Br) sau Kochi (R—Cl).

17.23.



17.27. a > a'(SN2), b (SN1) > b'(SN1 sau SN2), c (SN2 greu, E2 uşor) < < c'(SN2), d (SN2) > d'(E2 sau SN2 puţin).

17.28. NCS^-, I^-, H_2N^-, CH_3O^-, $C_6H_5NH_2$, HO^-, NH_3, Br^-, Cl^-, F^- (în apă sau metanol), CH_3COO^-, CH_3OH, H_2O, CH_3COOH, F_3CCOOH.

a. Bromura de metil reacţionează SN2 cu nucleofili puternici. Clorura de terţ-butil reacţionează SN1 cu nucleofili slabi (H_2O, ROH, CH_3COOH); cu nucleofili puternici (de ex. CH_3O^-) dă reacţii de eliminare E2.

b. Ridicarea temperaturii favorizează eliminarea.

17.29. Reacţia cu CN^- (nucleofil tare) decurge SN2, cu inversie. Solvoliza în acid acetic decurge SN1, cu racemizare.

17.35. a. Iodura de izopropil reacţionează SN1 în H_2O şi CH_3OH şi E2 în DMSO sau DMF. Iodura de terţ-butil dă reacţii de eliminare.

b. Apa şi metanolul favorizează eliminarea, DMSO şi DMF, substituţia.

17.38. $(C_6H_5)_2CH-Cl$.

17.39. $CH_3CCl_2CH_2-Cl$.

Capitolul 18

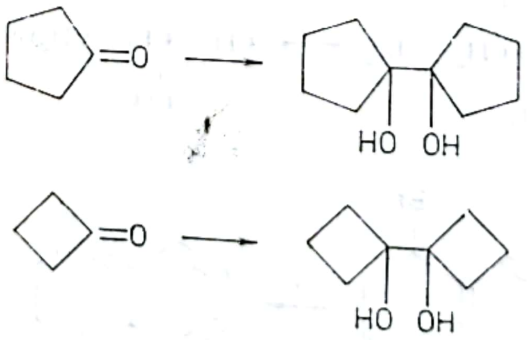
18.4. Izomerul *endo* se obţine prin reducerea cetonei; izomerul *exo* prin hidroborarea alchenei. Atacul reactanţilor la sistemele norbornenice are loc din direcţia *exo* a sistemului.

18.5. a. Clorurarea neopentanului, tratarea clorurii de neopentil cu acetat de argint şi hidroliza acetatului.

b. $(CH_3)_3C-CH_2OH \xrightarrow[-H_2O]{H^+} (CH_3)_3C-\overset{+}{C}H_2 \xrightarrow{\sim CH_3:^-}$

$(CH_3)_2\overset{+}{C}-CH_2CH_3 \xrightarrow{-H^+} (CH_3)_2C=CH-CH_3$

18.9. Se prepară prin condensarea pinacolică a cetonelor respective. Prin tratare cu acizi are loc transpoziţia pinacolică.



18.12. a. $CH_3CO-C_6H_4-CHO$, b. $(CH_3)_2\underset{\underset{OH}{|}}{C}-C_6H_4-CO-CH_3$.

18.14. Unele din variante ar fi:

a. $^{14}CH_3OH \longrightarrow {}^{14}CH_2{=}O$

$(CH_3)_2CHMgBr + {}^{14}CH_2O \longrightarrow (CH_3)_2CH-{}^{14}CH_2OH$

b. $^{14}CH_3OH \longrightarrow {}^{14}CH_3-Br \longrightarrow {}^{14}CH_3MgBr$

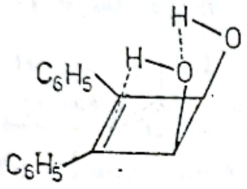
$CH_3-CO-CH_3 + {}^{14}CH_3MgBr \longrightarrow {}^{14}CH_3-\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle |}{C}}(CH_3)_2$

c. $CH_3-CO-CH_3 \xrightarrow{D_2O} CD_3-CO-CD_3 \xrightarrow{red.} CD_3-\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle |}{CH}}-CD_3$

La tratare cu D_2O grupa OH trece în OD.

18.16. a. 1,2-Ciclopentadiol, b. $HOOC-CHOH-CHOH-COOH$,
c. $HOCH_2-CHOH-CHOH-CH_2OH$, d. $(CH_3)_2C(OH)-C(OH)(CH_3)_2$,
e. $(CH_3)_2C(OH)-CH(OH)-C_6H_5$, f. 1-metil-1,2-ciclobutandiol.

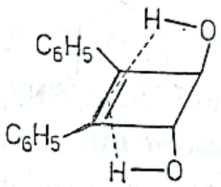
18.19.



$\nu_{OH\cdots O}$ 3557 cm^{-1}

$\nu_{OH\cdots\pi}$ 3602 cm^{-1}

B



$\nu_{OH\cdots\pi}$ 3602 cm^{-1}

A

18.20. A. $CH_3CH_2CH_2OH$, B. $(CH_3)_2CHOH$.

18.21. Cianhidrina acetonei, $(CH_3)_2C(OH)CN$.

18.22. f. $2\,CH_3OH + POCl_3 \longrightarrow (CH_3O)_2P(O)Cl$

g, h. $CH_3OH + PCl_3$ —
- $\xrightarrow{R_3N} (CH_3O)_3P + \overset{+}{R_3}NH]Cl^-$
- $\xrightarrow{H^+}$
- $\longrightarrow (CH_3O)_2P-OH \rightleftharpoons (CH_3O)_2P(=O)H$

18.23. $2\,CH_3OH + POCl_3 \longrightarrow (CH_3O)_2P(O)Cl$

$(CH_3O)_2P(O)Cl + NaO-C_6H_4-NO_2 \longrightarrow$ Paraoxon

$2\,C_2H_5OH + PSCl_3 \longrightarrow (C_2H_5O)_2P(S)Cl \xrightarrow{NaOC_6H_4NO_2}$ Paration

Capitolul 19

19.3. a. Aciditatea crește: etanol < pirocatechină < crezol < fenol < clorfenol < < acid acetic < 2,4-dinitrofenol < pentaclorfenol < trinitrofenol.

b. Grupa CH_3 (efect $+I$) micșorează aciditatea; grupa NO_2 (efect $-I$ și $-E$) mărește aciditatea. Halogenii (efect $-I$ și $+E$) măresc aciditatea prin efect $-I$, efectul de conjugare $+E$ fiind slab.

19.4. *orto*-Nitrofenolul prezintă asocierea intramoleculară (legătură chelatică); absorbția nu variază la diluare. În izomerii *meta* și *para* banda de la 3 300 cm^{-1} (ν_{OH} asociat intermolecular) dispare la diluare; ν_{OH} neasociat are absorbția la 3 520–3 530 cm^{-1}.

Scanned with OKEN Scanner

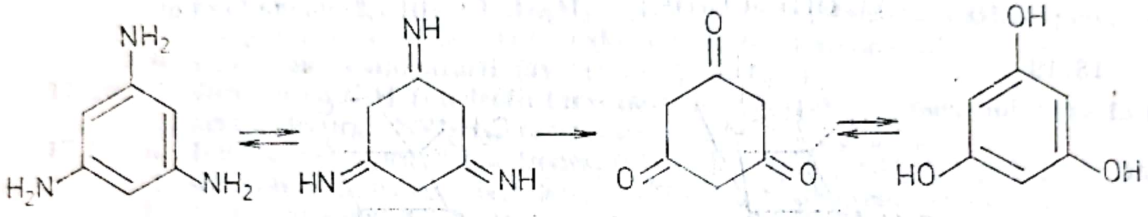
19.6. Din cauza rotației în jurul legăturii O—H momentul celor două grupe OH nu se compensează și molecula prezintă moment electric diferit de zero.

19.16. b. Prin acidularea soluției la *pH* 4—6 se separă clorfenol; la *pH* 2 se separă acidul 2,4-D.

c. HCH $\xrightarrow{E2}$ 1,2,4-triclorbenzen $\xrightarrow{HO^-}$ 2,4-diclorfenol, v. întrebarea 17.18.b.

19.17. Cei doi tautomeri au energii de conjugare comparabile.

19.19. Triaminobenzenul reacționează în forma tautomeră iminică.



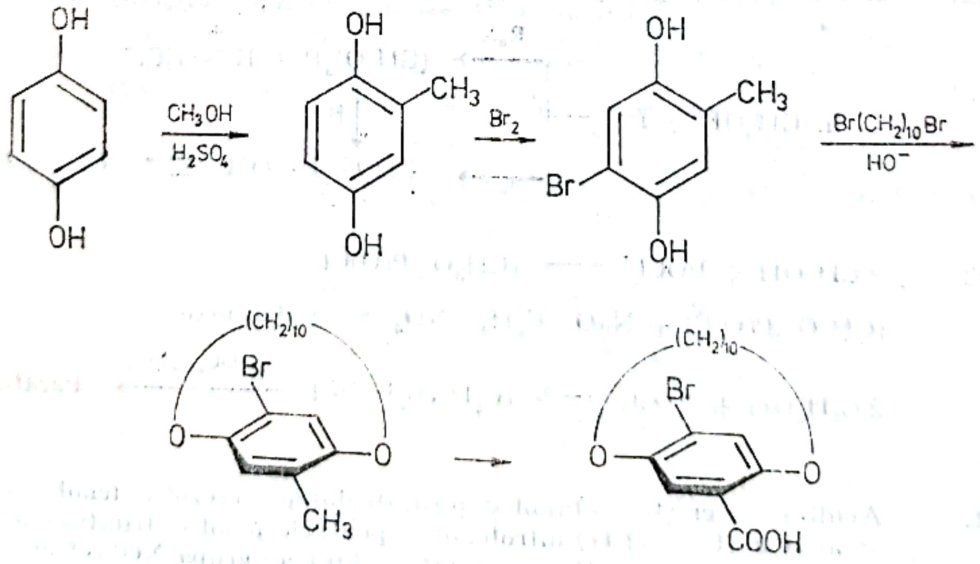
19.20. Pirocatechina și eterul ei metilenic.

Capitolul 20

20.5. a. $CH_3OH + CH_3I$, b. $(CH_3)_2C{=}CH_2 + CH_3I$, c. $(CH_3)_2C{=}CH_2 + C_6H_5OH$, d. $C_6H_5OH + CH_3I$, e. $C_6H_5OH + C_2H_5I$.

20.7. $(C_2H_5)_2\overset{+}{O}-\overset{-}{BF_3}$, $\mu = 5{,}29$ D; $(C_2H_5)_2\overset{+}{O}-\overset{-}{AlCl_3}$, $\mu = 6{,}68$ D

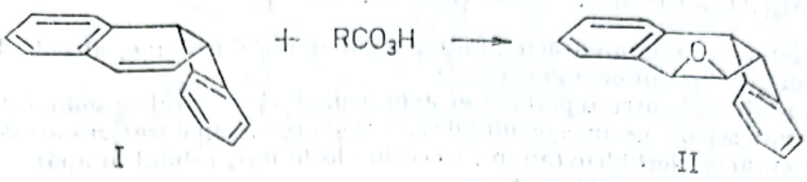
20.10.



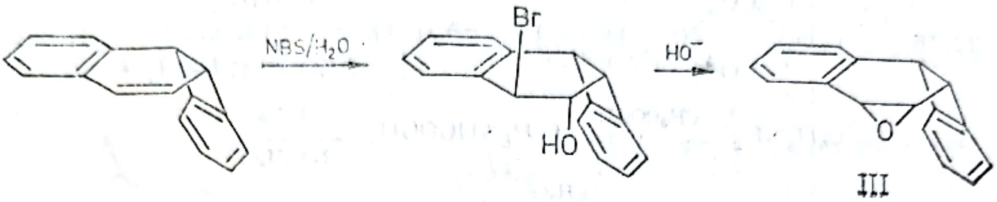
20.16. Enantiomerie tip *ansa*. Scindare cu baze optic active.
În cataliză acidă reacționează epoxidul protonat în echilibru cu cationul secundar; nucleofilul se fixează la carbonul secundar.
Bazele și nucleofilii puternici ($H:^-$, HSO_3Na, HS^-, CH_3MgX) atacă atomul de carbon marginal; grupa OH apare la carbonul secundar.

Scanned with OKEN Scanner

20.18. Epoxid *exo* se formează prin tratarea alchenei cu acid perbenzoic (atac *exo*, permis); epoxid *endo* se formează din bromhidrină (*exo*-brom-*endo*-hidroxi) prin tratare cu baze (SNi).



I II



III

20.20. Trimetilenoxid, $(CH_2)_3O$. Se sintetizează din $Br-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ prin tratare cu baze (SNi).

20.21. $CH_3O-CH_2-CH_2-CN$. Sinteză.: etilenoxid $\xrightarrow{HCN}$ cianhidrină $\xrightarrow{\text{metilare}}$ $CH_3O-CH_2-CH_2-CN$

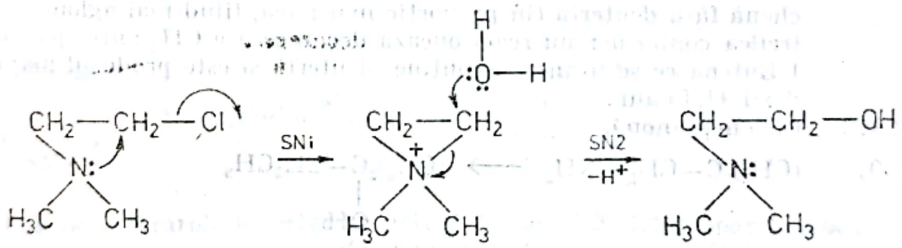
Despre altă sinteză pornind de la nitril acrilic, v. § 27.6.6.C

Capitolul 21

21.9. RS^- este mai nucleofil decît RO^-; RS^- este bază mai slabă decît RO^- deoarece $R-SH$ este acid mai tare decît $R-OH$.

21.16. Control cinetic: *orto* respectiv α; control termodinamic: *para* respectiv β.

21.19. Azotul asistă eliminarea halogenului prin intermediarul ciclic (SNi)



21.23. Alcool, SN2, acid formic, SN1.

Capitolul 22

22.3. Chirali: d, f. Nescindabili.

22.4. Scindabili e şi f.

22.5. În dizolvant nepolar, care nu solvatează ionii, are loc disociere în amină terţiară şi compus halogenat. La recombinarea acestora se formează cu şanse egale cei doi enantiomeri.

22.6. b > c > a > d > e.

22.7. $pH = pK_a = 10{,}62$.

22.8. $K_b = 1{,}2 \cdot 10^{-12}$.

22.9. b. Grupa CH_3 măreşte bazicitatea prin efect $+I$, grupa CF_3 micşorează bazicitatea, prin efect $-I$. Grupa NO_2 (efect $-I$ şi $-E$) micşorează bazicitatea în toate poziţiile prin efect $-I$ şi considerabil mai mult în *orto* şi *para* prin efect $-E$.

meta-Nitroanilina este o bază de 100 de ori mai slabă decît anilina, *para* de 3 000 de ori, iar *orto* de 50 000 de ori (în această poziţie din urmă intervine şi un *orto*-efect).

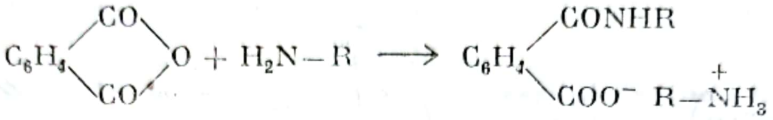
Scanned with OKEN Scanner

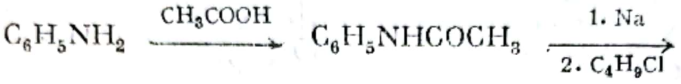
22.10. a. Tratare cu baze tari (de ex. butil-litiu, bază conjugată a unui acid mai slab decît amina).

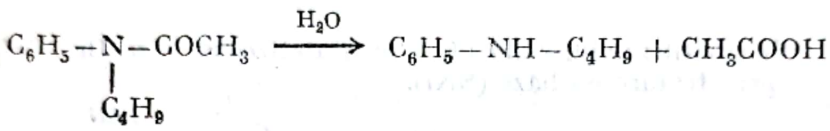
b. $R_2NH + CH_3MgX \longrightarrow R_2NMgX + CH_4$

Reacţia stă la baza dozării „hidrogenului activ" din amine, alcooli, hidrogen acidifiat din sulfonamide etc.

22.15. Alcalinizare pentru separarea de acid benzoic (benzoatul de sodiu este solubil în apă), separarea amestecului de alcool şi amină, apoi tratarea acestui amestec cu acid clorhidric (amina trece în clorhidrat, solubil în apă) şi punerea în libertate a aminei cu baze.

22.16.  (R = ciclohexil)

22.17. 



22.22. Ionul de amoniu, NH_3^+ are efect $-I$ puternic (sarcină pozitivă la azot) şi deci orientează substituţia în *meta*.

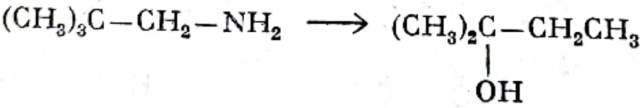
22.23. (*R*)-Butanol $\longrightarrow$ (*R*)-tosilat $\xrightarrow{NH_3(SN2)}$ (*S*)-butilamină

22.24. Reacţionează conformerul cu hidrogen eclipsat cu grupa aminoxidică (intermediar ciclic). Produs major (peste 90 %) din *eritro* → 2-fenil-*trans*-2-butenă, din *treo* → 2-fenil-*cis*-2-butenă.

22.25. a. Formează 1-alchenă (regula Hofmann), b. 2-alchenă (regula Zaitzev); c. sarea cuaternară disociază în R_3N şi RI.

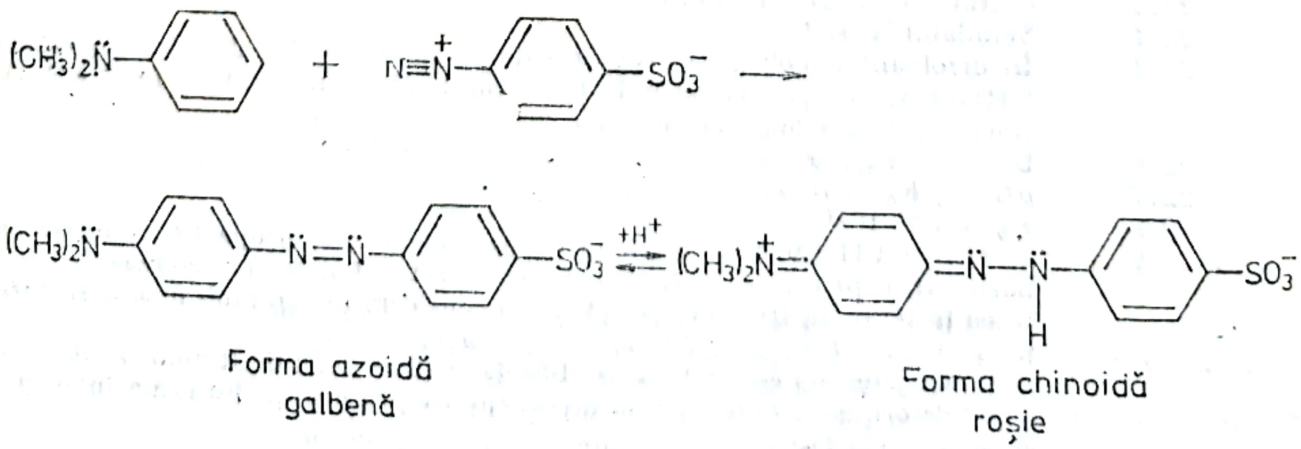
22.26. Reacţionează conformerul cel mai degajat steric cu H şi R_3N^+ anticoplanar dînd *trans*-2D-2-butenă. Conformerul cu D anticoplanar cu R_3N^+ dă *cis*-alchenă fără deuteriu (în proporţie mai mică, fiind mai aglomerat steric). Al treilea conformer nu reacţionează deoarece are CH_3 anticoplanar cu R_3N^+. 1-Butena ce se formează conţine deuteriu şi este produsul major al degradării Hofmann.

22.29. Cicloheptanonă.

22.30. 

22.34. La rece se formează *sin*-diazotat, care fiind în echilibru cu ionul de diazoniu, cuplează cu β-naftol. *anti*-Diazotatul, format la cald, trebuie transformat în ion de diazoniu, prin acidularea soluţiei, pentru a cupla cu β-naftol. *anti*- Diazotaţii sînt stabili şi se pot conserva.

22.38.



Capitolul 23

23.4. Ionul nitrit $O=\ddot{N}-\ddot{O}:^-$ (ambident) poate reacționa la N și la O. Produs secundar, nitrit de alchil, RO—NO.

23.10. Nitrozoderivat secundar, trece în oximă.

23.15. Cuplare în mediu bazic.

23.20. Alcoolii reacționează numai în prezență de catalizator (BF_3).

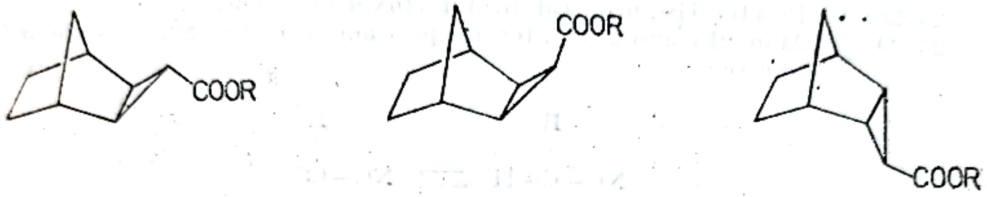
23.22. a. Ciclooctanonă, b. biciclo[2.2.2]octan-2-onă, c. biciclo[3.2.1]octan-2-onă.

23.23. b. $C_6H_5CH_2COCH_2\overset{+}{N}_2]Cl^- \xrightarrow{-N_2} C_6H_5CH_2COCH_2Cl$

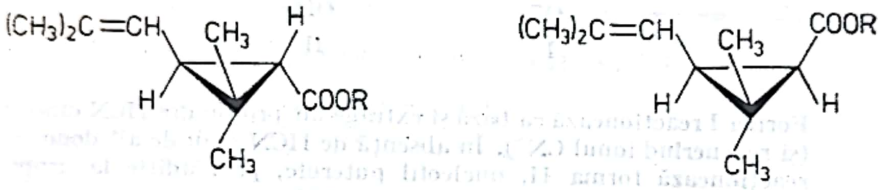
Anionul Cl^- deplasează grupa $-N\equiv N$ prin atac SN2.

23.25. a. Ester fumaric și maleic, b. ciclopropanare, c. acid *cis*- și *trans*-crizantemic.

b.

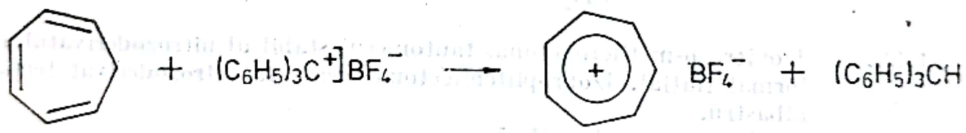


c.



Ester *trans*-crizantemic Ester *cis*-crizantemic

23.26.



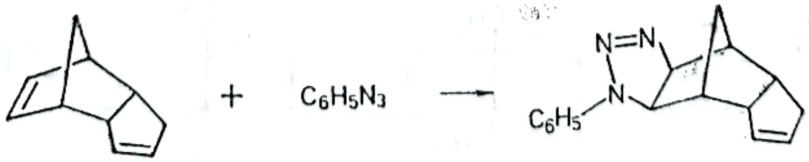
23.27. a. Pirazol, b. ester al acidului *trans*-1,2-ciclopropandicarboxilic, c. ester *cis* al aceluiași acid de la punctul b.

23.28.

a. b.

23.29. a. Reacționează numai legătura dublă tensionată din sistemul biciclo[2.2.1]heptenic.

a.



Capitolul 24

24.3. a. Nucleofilii slabi se adiționează numai la carbonilul protonat (necesită deci cataliză acidă).

24.4. Schimbul izotopic are același mecanism ca și enolizarea.

24.6. Reducere Rosenmund.

24.7. Complexează grupa carbonil cu $AlCl_3$; se utilizează 1,1 moli.

24.14. a. $C_6H_{11}COCH_3$, b. $C_6H_{11}COCH_3$, c. $C_6H_{11}C(OH)(CH_3)_2$.

24.15. Tratare cu ortoformiat de etil.

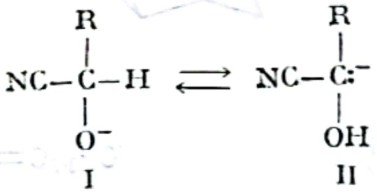
24.17. Ciclopentanona nu reacționează cu reactivii: c, d, e.

24.19. a. Migrează grupa fenil.

24.24. CH_2O > alchilaldehidă > arilaldehidă > dialchilcetonă > alchilarilcetonă > diarilcetonă.

24.28. Reacție Tiscenco; catalizator etoxid de aluminiu.

24.30. Anionul cianhidrinei, format prin adiția ionului NC^-, are două forme tautomere:



I II

Forma I reacționează ca bază și extrage un proton din HCN dînd cianhidrina (și regenerînd ionul CN^-). În absență de HCN (sau de alt donor de protoni) reacționează forma II, nucleofil puternic, prin adiție la grupa carbonil.

24.31. Alchilarea succesivă a carbanionilor (SN2).

24.32. a. $C_6H_5CO-CH(CH_2)-CH_2$ b. $C_6H_5CH_2COOH$ (reacție Favorski).

24.33. Izonitrozo-metiletilcetona, tautomerul stabil al nitrozoderivatului secundar format inițial. Izopropilfenilcetona formează nitrozoderivat terțiar, stabil, albastru.

24.35. d. Transpoziție benzilică.

24.37. a. $C_6H_5CH_2COCH_2CH_3$, b. $C_6H_5CH_2CH_2COCH_3$, c. $C_6H_5CH_2COCH_3$.

Capitolul 25

25.6. Cu stilben se obține ciclobutanonă; cu tolan, ciclobutenone.

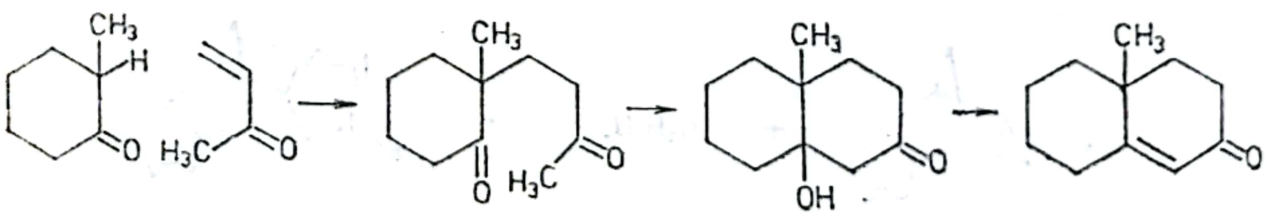
25.11. Adiție conjugată la b, c, d, f, g.

25.14. Reacție Friedel-Crafts între anhidridă nitroftalică și benzen ($AlCl_3$) urmată de ciclizarea acidului 5-nitrobenzofenon-2-carboxilic (H_2SO_4); v. § 24.3.I.b.

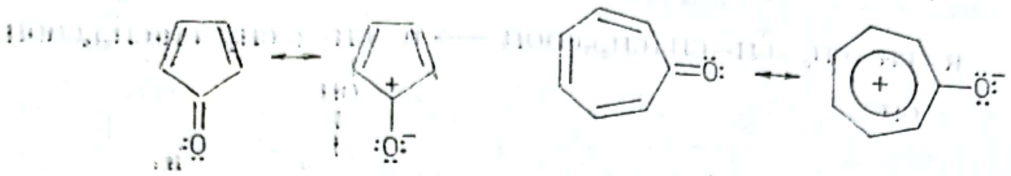
25.15. Chinhidronă.

25.16. Adiție conjugată: a, b, c, d. Adiție 3,4: e, f, g.

25.18.



25.19.



Capitolul 26

26.6. Efectul inductiv scade cu distanța.

26.7. f > b > h > j > i > k > a > g > d > c > m > e.

26.8. În poziția *para* mărește aciditatea grupa NO_2 (efect $-I$, $-E$) iar OCH_3, $N(CH_3)_2$, (efect $-I$, $+E$) o micșorează; efectul E primează. Grupa CH_3 (efect $+I$) micșorează aciditatea în toate pozițiile; grupele OCH_3, CF_3, $N(CH_3)_2$, NO_2 și Cl măresc aciditatea, prin efect $-I$, în poziția *meta*.

26.13. Se obține acid optic activ cu configurație inversată, *S*, deoarece reacția cu ionul CN^- este SN2 iar Cl și CN au prioritățile de același ordin față de ceilalți substituenți.

26.21. Carbocationii intermediari reacționează mai repede cu toluenul.

26.25. $R-C\equiv C:^- \xrightarrow{I(CH_2)_7Cl} R-C\equiv C(CH_2)_7Cl \xrightarrow{CN^-} R-C\equiv C(CH_2)_7CN \longrightarrow$

$R-C\equiv C(CH_2)_7COOH \longrightarrow R-CH=CH(CH_2)_7COOH \quad (R = CH_3(CH_2)_7)$

Se formează izomerul natural, *cis*.

26.26. $C_2H_5-O-CH_2-COOH$

26.27. $HC\equiv C-COOH$

Capitolul 27

27.9. Acetat de metil : rupere acil-oxigen ; acetat de terț-butil : rupere alchil-oxigen.

27.10. a. $CH_3MgX + CO_2^* \longrightarrow CH_3-C(=O^*)(O^*-H) \xrightarrow{SOCl_2} CH_3-C(=O^*)(Cl) \longrightarrow$

$CH_3-C(=O^*)(OCH_3) \xleftarrow{-OH}$

b. $CH_3-C(=O)(OCH_3) \xrightarrow{HO^-} CH_3-C(=O)(O^*-H) \xrightarrow{CH_2N_2} CH_3-C(=O)(O^*-CH_3)$

c. $CH_3MgX + CO_2^* \longrightarrow CH_3-C(=O^*)(O^*-H) \xrightarrow{CH_2N_2} CH_3-C(=O^*)(O^*-CH_3)$

27.11. Rupere alchil-oxigen.

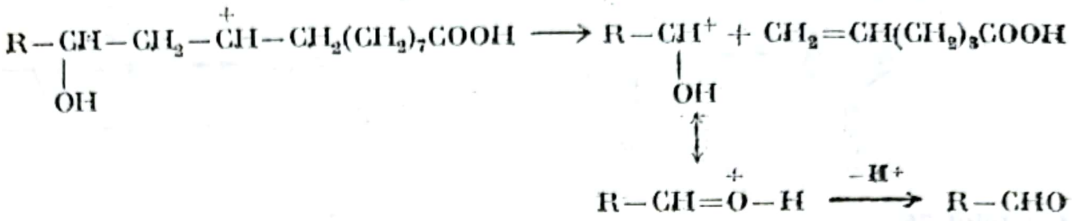
27.12. 4,51 moli alcool mol/acid.

27.13. Esterul terț-butilic se rupe alchil-oxigen ; NaOH nu intervine.

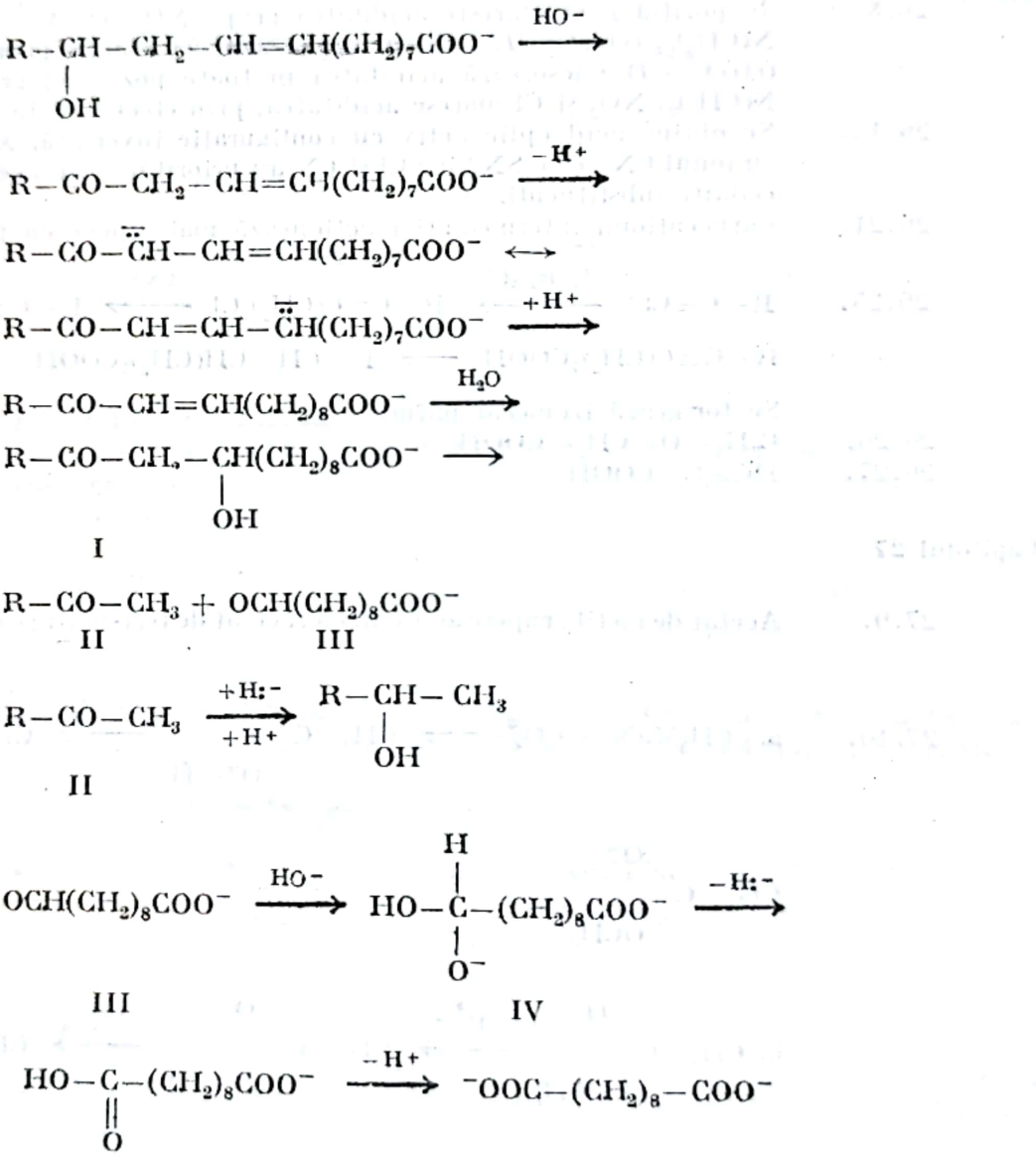
27.14. Se obține alcool racemic deoarece esterul de alchil terțiar se hidrolizează prin rupere alchil-oxigen, în care apare ca intermediar un carbocation.

27.16. e. rășini gliptal, f. fenolftaleină.

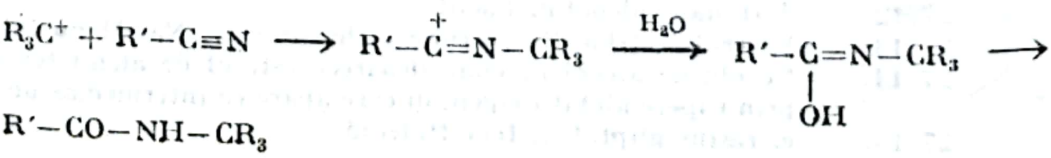
27.23. a. Piroliza acidului decurge prin protonare la legătura dublă, urmată de o rupere β ($R=CH_3(CH_2)_5$).



b. Piroloiza oxidantă a sării (în prezență de NaOH conc.) decurge prin următoarea succesiune de reacții:

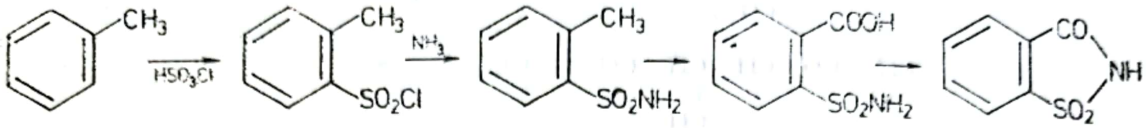


Hidroxicetoacidul I suferă decondensare aldolică dînd 2-octanonă (II) și monoaldehida sebacică (III). Aceasta adiționează HO^- și intermediarul tetraedric IV trece în acid sebacic prin transferul unui ion de hidrură la octanonă, care se reduce astfel la 2-octanol.

27.28. 

27.29. Grupele deplasabile din intermediarul tetraedric au tendință de eliminare în ordinea : $Cl^- > RO^- > \bar{O}AlCl_3$; grupa NH_2 nu este deplasabilă ca atare.

27.31.



Zaharină

Capitolul 28

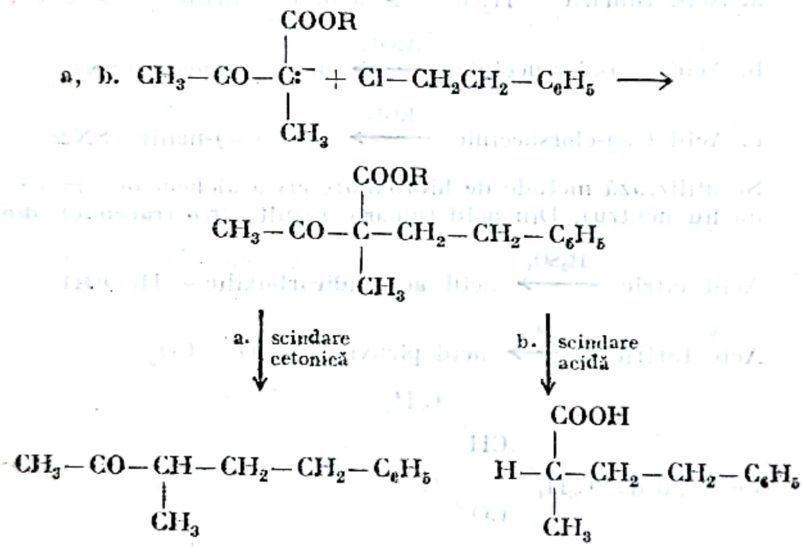
28.10. Cationul guanidinei protonate, simetric, are conjugare izovalentă.

28.11. a. $R-CONHR'$, b. $R-COOC_6H_5$, c. $R-C\equiv N$.

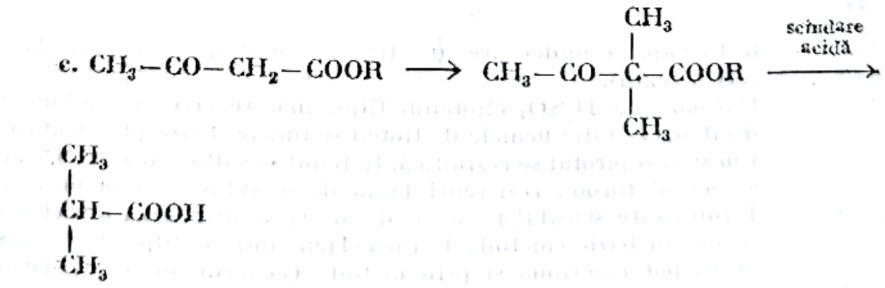
28.14. Dimerul cianamidei, cianguanidina, $H_2N-\underset{\underset{NH}{\|}}{C}-NH-C\equiv N$, are caracter bazic.

Capitolul 29

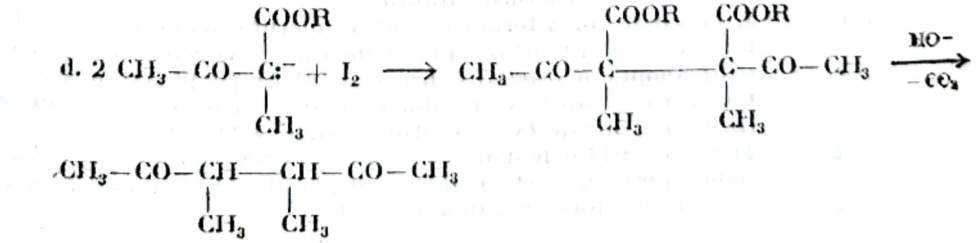
29.9. a, b.



c.



d.



c. $CH_3-CO-\underset{\displaystyle COOR}{\underset{|}{CH}}{}^{-} + Cl-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2-COOR \longrightarrow$

$$CH_3-CO-\underset{\displaystyle COOR}{\underset{|}{CH}}-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2-COOR \xrightarrow[-CO_2]{HO^-} CH_3-CO-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2-COOR$$

Capitolul 30

30.4. În seria zaharurilor raportarea se face la configurația grupei OH din poziția cea mai îndepărtată de grupa carbonil. La α-hidroxi și α-aminoacizi raportarea se face la carbonul învecinat cu grupa COOH.

30.10. Eliminarea de HCOOH: $R-CH(OH)-COOH \longrightarrow R-CHO + HCOOH$

30.11. a. Acid fumaric + $H_2O \longrightarrow$ acid (±)-malic $\longrightarrow$ acid (−)-malic

b. Acid (−)-clorsuccinic $\xrightarrow{AgOH}$ acid (−)-malic (SN1)

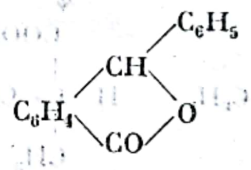
c. Acid (+)-clorsuccinic $\xrightarrow{KOH}$ acid (−)-malic (SN2)

30.12. Se utilizează metode de hidroxilare *cis* a alchenelor (tratare cu $KMnO_4$ în mediu neutru). Din acid fumaric rezultă *treo* (racemic), din maleic, *mezo*.

30.13. Acid citric $\xrightarrow{H_2SO_4}$ acid acetondicarboxilic + HCOOH

Acid tartric $\xrightarrow{H_2SO_4}$ acid piruvic + H_2O + CO_2

30.17. Fenilftalida,



Capitolul 31

31.3. b. Furoina (condensare de tip benzoinic), c. acid furilacrilic (condensare Perkin).

31.5. Rafinare cu H_2SO_4 (tiofenul fiind mai reactiv, se sulfonează mai repede decît benzenul); urmele de tiofen se îndepărtează prin tratare cu Ni-Raney.

31.7. Furanul și pirolul se rezinifică, tiofenul se sulfonează în poziția α. Furfurolul și acidul furoic, rezistenți la acid, se sulfonează în poziția 5.

31.9. Pirolul este sensibil la acizi, de aceea se utilizează o metodă care decurge în mediu bazic (metoda Reimer-Tiemann). Metilpirolii, mai stabili față de acizi, pot reacționa și prin metoda Gattermann (CO + HCl).

31.16. Rezultă din structurile limită.

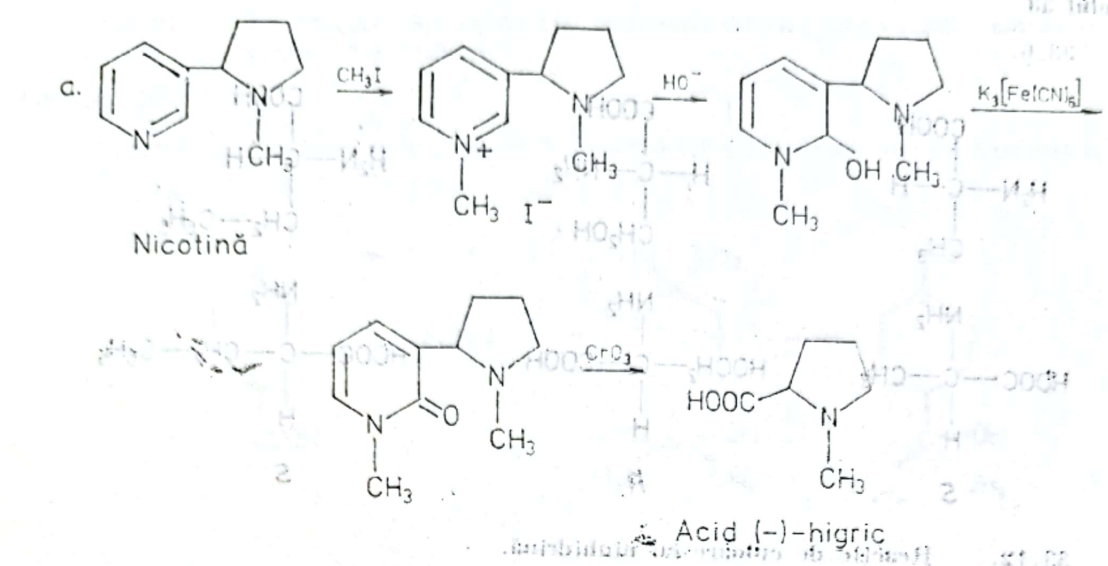
31.17. a. Gramina, b. β-formilindolul, c. clorura acidului β-indolilglioxilic.

31.21. Rotația grupei fenil fiind împiedicată de grupele CH_3 din vecinătate, grupa fenil adoptă o orientare perpendiculară pe planul moleculei de piridină. Ca urmare grupele metil din pozițiile 2 și 6 intră în conul de ecranare al inelului aromatic (v. curentul de inel, § 11.2.2.B)

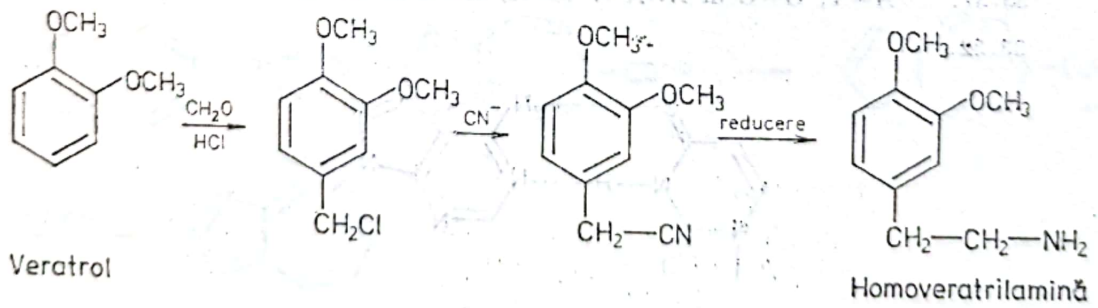
31.22. Halogenopiridinele dau mai ușor reacții SN decît piridina deoarece ionul de halogenură, X^-, este mai ușor deplasabil decît ionul de hidrură, $H:^-$.

31.25. Ca și la piridină: SN în α și γ, SE în β.

31.29.



31.30.



Capitolul 32

32.5. Reprezintă aceeaşi substanţă.

32.6. Prin metilare la azot dispare posibilitatea tautomeriei azolice şi poziţiile 3 şi 5 se diferenţiază. Se obţin 1,5- şi 1,4-dimetilderivaţi diferiţi.

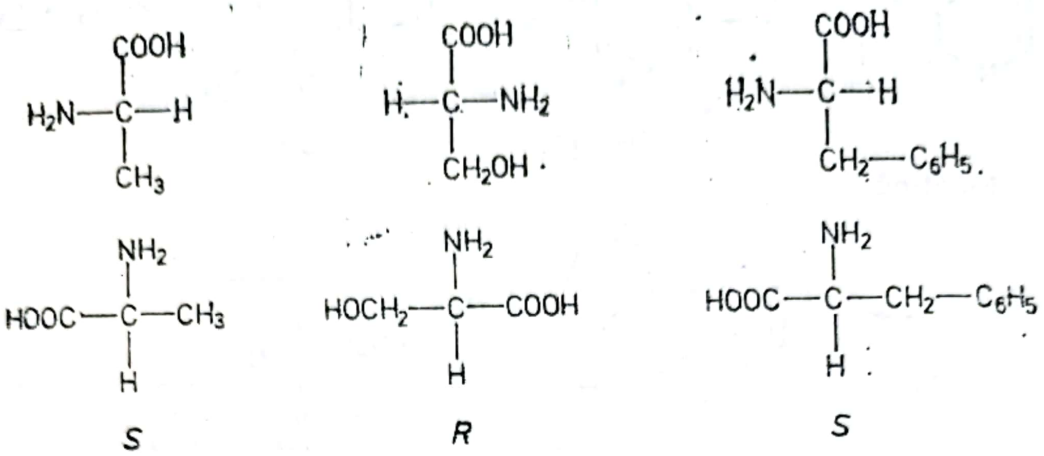
32.15. Se alchilează esterul malonic iar esterul dietilmalonic rezultat se condensează cu uree.

32.22. a. A—T, G—C.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 33

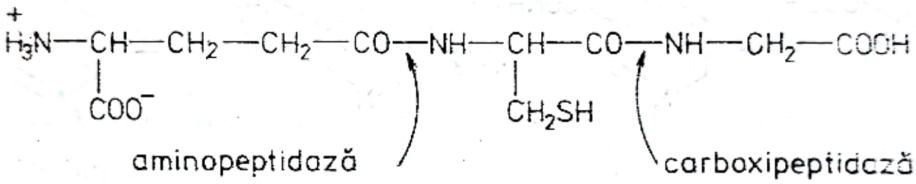
33.6.



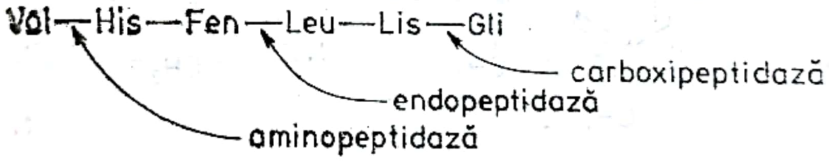
S R S

33.12. Reacție de culoare cu ninhidrină.

33.21.



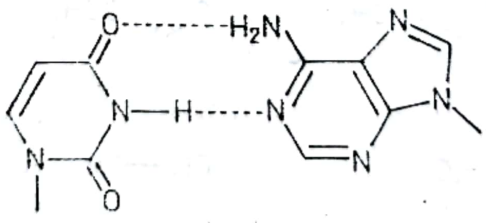
33.22.



33.29. c. Acid adenilic din mușchi : acid adenosin-5′-fosforic. Acid adenilic din acizi nucleici : acid adenosin-3′-fosforic.

33.31. A—T, G—C în ADN și U—A, G—C în ARN.

33.32.



U A

33.33. a. A—G—C—T—C—C—C—T—C—A—T—C
T—C—G—A—G—G—G—A—G—T—A—G
b. U—C—G—A—G—G—G—A—G—U—A—G
c. U—C—G (Ser), A—G—G (Arg), G—A—G (Glu), U—A—G (oprire)
d. Anticodon ; AGC (Ser), UCC (Arg), CUC (Glu), AUC (oprire)

33.34. ARN-mesager : GUU, CAU, UUU, CUU, AAA, GGU
Anticodon : CAA, GUA, AAA, GAA, UUU, CCA

Scanned with OKEN Scanner

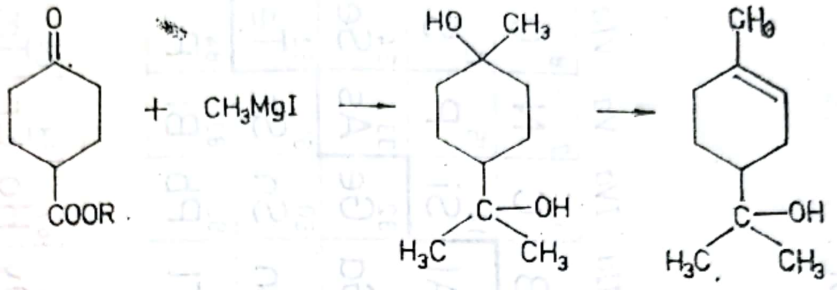
Capitolul 34

34.19. În principiu pot exista trei trehaloze, diferite prin natura legăturii dicarbonilice: α,α, α,β, β,β.

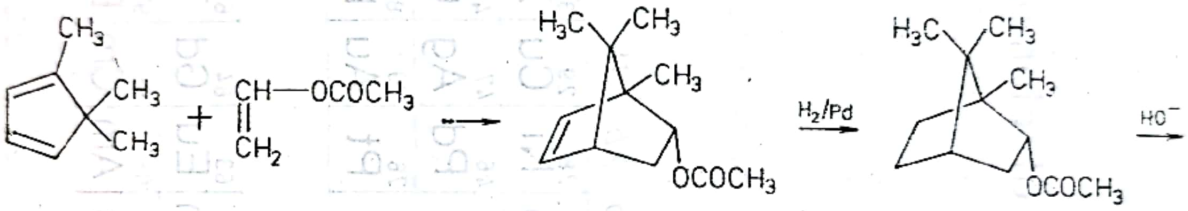
Capitolul 35

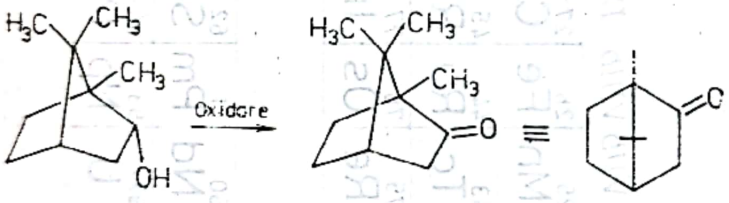
35.10. Tosilatul de mentil dă 3-mentenă iar cel de izomentil dă 2-mentenă.

35.16.

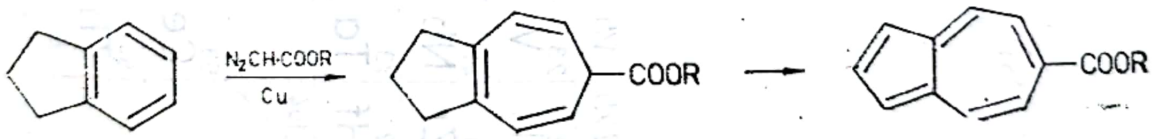


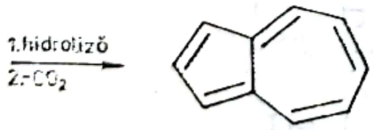
35.17.



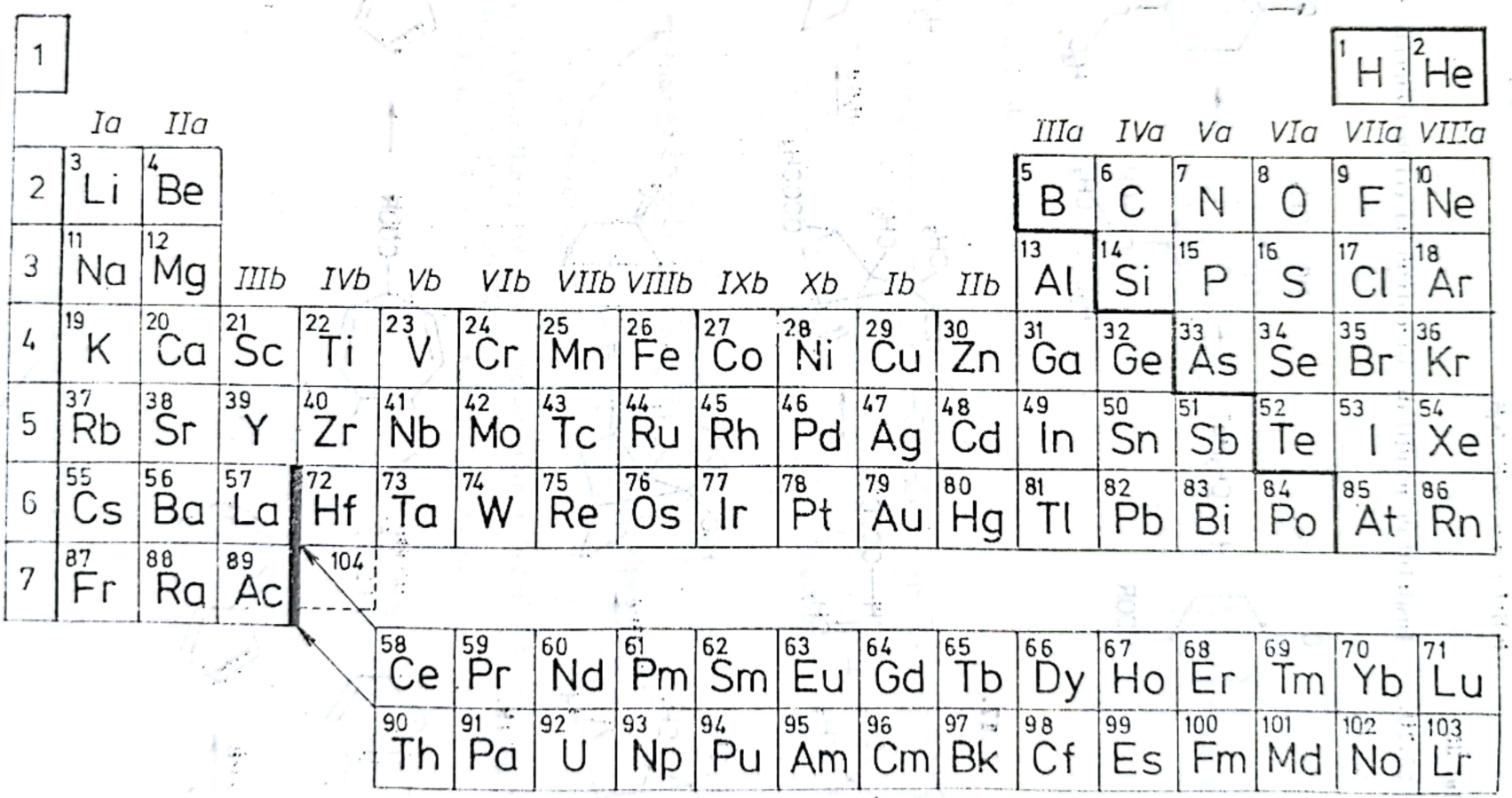


35.19.





Sistemul periodic al elementelor



Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 2

MASE ATOMICE

Denumire	Simbol	Număr atomic	Masă atomică
Actiniu	Ac	89	227
Aluminiu	Al	13	26,9815
Americiu	Am	95	243
Antimoniu	Sb	51	121,75
Argint	Ag	47	107,868
Argon	Ar	18	39,948
Arsen	As	33	74,9216
Astatin	At	85	210
Aur	Au	79	196,9665
Azot	N	7	14,0067
Bariu	Ba	56	137,34
Beriliu	Be	4	9,01218
Berkeliu	Bk	97	247
Bismut	Bi	83	208,9806
Bor	B	5	10,81
Brom	Br	35	79,904
Cadmiu	Cd	48	112,40
Calciu	Ca	20	40,08
Californiu	Cf	98	251
Carbon	C	6	12,011
Ceriu	Ce	58	140,12
Cesiu	Cs	55	132,9055
Clor	Cl	17	35,453
Cobalt	Co	27	58,9332
Crom	Cr	24	51,996
Cupru	Cu	29	63,546
Curiu	Cm	96	247
Disprosiu	Dy	66	162,50
Einsteiniu	Es	99	254
Erbiu	Er	68	167,26
Europiu	Eu	63	151,96
Fer	Fe	26	55,847
Fermiu	Fm	100	253
Fluor	F	9	18,9984
Fosfor	P	15	30,9738
Franciu	Fr	87	223
Gadoliniu	Gd	64	157,25
Galiu	Ga	31	69,72
Germaniu	Ge	32	72,59
Hafniu	Hf	72	178,49
Heliu	He	2	4,00260
Hidrogen	H	1	1,0080
Holmiu	Ho	67	164,9303
Indiu	In	49	114,82
Iod	I	53	126,9045
Iridiu	Ir	77	192,22
Kripton	Kr	36	83,80
Lantan	La	57	138,9055
Lawrenciu	Lr	103	257
Litiu	Li	3	6,941
Lutețiu	Lu	71	174,97
Magneziu	Mg	12	24,305
Mangan	Mn	25	54,9380
Mendeleviu	Md	101	256
Mercur	Hg	80	200,59

ANEXA 2 (continuare)

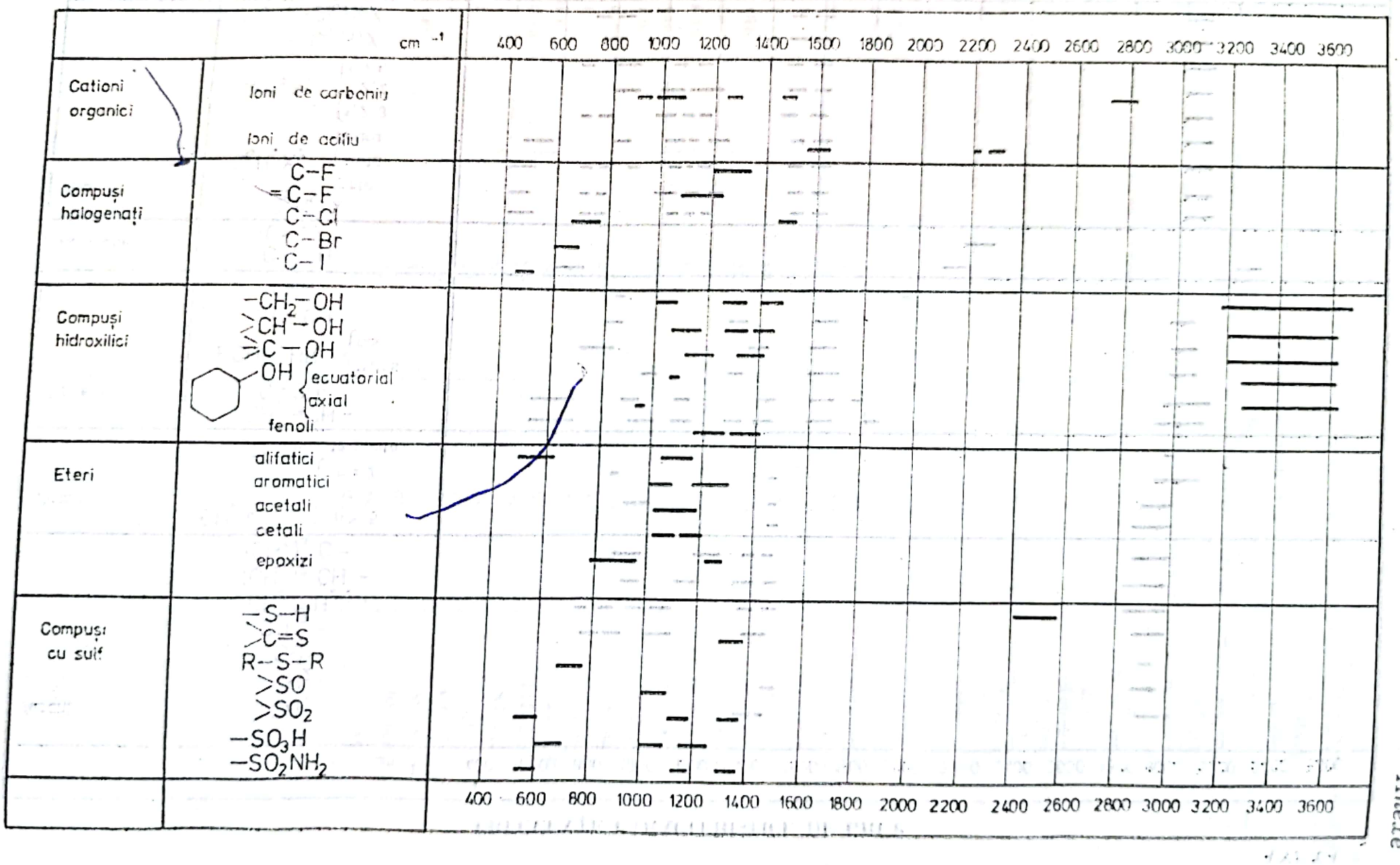
Denumire	Simbol	Număr atomic	Masă atomică
Molibden	Mo	42	95,94
Neodim	Nd	60	144,24
Neon	Ne	10	20,179
Neptuniu	Np	93	237,0482
Nichel	Ni	28	58,71
Niobiu	Nb	41	92,9064
Nobeliu	No	102	254
Osmiu	Os	76	190,2
Oxigen	O	8	15,9994
Paladiu	Pd	46	106,4
Platină	Pt	78	195,09
Plumb	Pb	82	207,2
Plutoniu	Pu	94	242
Poloniu	Po	84	210
Potasiu	K	19	39,102
Praseodim	Pr	59	140,9077
Prometiu	Pm	61	147
Protactiniu	Pa	91	231,0359
Radiu	Ra	88	226,0254
Radon	Rn	86	222
Reniu	Re	75	186,2
Rodiu	Rh	45	102,9055
Rubidiu	Rb	37	85,4678
Rutenium	Ru	44	101,07
Samariu	Sm	62	150,4
Scandiu	Sc	21	44,9559
Seleniu	Se	34	78,96
Siliciu	Si	14	28,086
Sodiu	Na	11	22,9898
Staniu	Sn	50	118,69
Stronțiu	Sr	38	87,62
Sulf	S	16	32,06
Taliu	Tl	81	204,37
Tantal	Ta	73	180,9479
Technețiu	Tc	43	98,9062
Telur	Te	52	127,60
Terbiu	Tb	65	158,9254
Titan	Ti	22	47,90
Toriu	Th	90	232,0381
Tuliu	Tm	69	168,9342
Uraniu	U	92	238,028
Vanadiu	V	23	50,9414
Wolfram	W	74	183,85
Xenon	Xe	54	131,30
Yterbiu	Yb	70	173,04
Ytriu	Y	39	88,9059
Zinc	Zn	30	65,37
Zirconiu	Zr	40	91,22
—	—	104	—

Scanned with OKEN Scanner

FRECVENȚE CARACTERISTICE DE GRUP

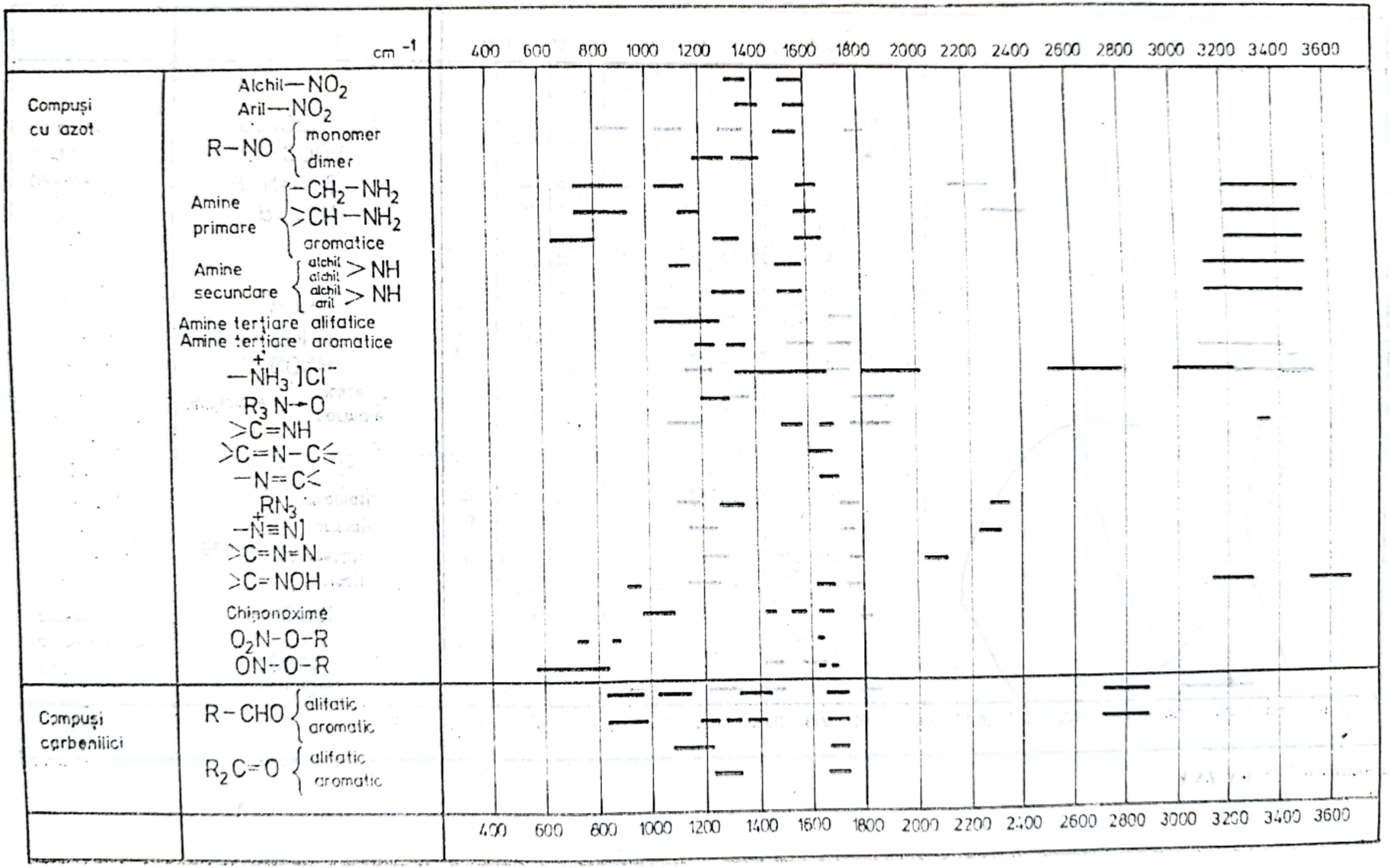
		cm $^{-1}$
Alcani	CH_3- CH_2- $CH-$ C_2H_5- $CH_3(CH_2)_2-$ $(CH_3)_2CH-$ $(CH_3)_3C-$	
Cicloalcani	$(CH_2)_n$ { $n \geq 5$; $n = 4$; $n = 3$ } C–H cap de punte	
Alchene	$CH_2=CH-$ $>C=CH_2$ RCH=CHR { trans; cis } $>C=CH-$ Alene	
Acetilene	$-C\equiv C-H$ $-C\equiv C-$	
Arene	C_6H_5-X $C_6H_4X_2$ { orto; meta; para } $C_6H_3X_3$ { 1,2,3; 1,2,4; 1,3,5 } $\alpha-C_{10}H_7X$ $\beta-C_{10}H_7X$	
		400 600 800 1000 1200 1400 1600 1800 2000 2200 2400 2600 2800 3000 3200 3400 3600

Scanned with OKEN Scanner



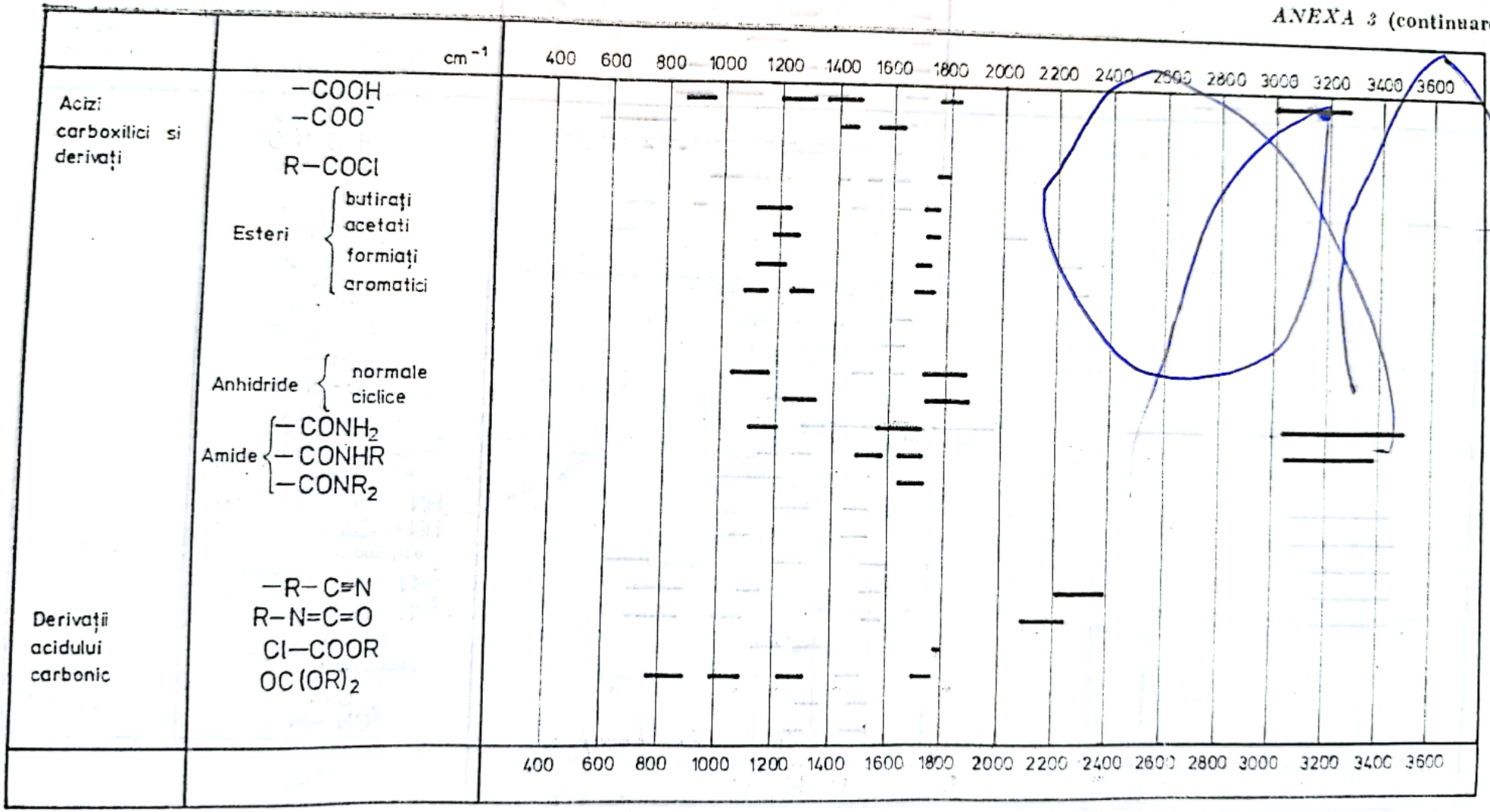
Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 3 (continuare)



Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 3 (continuare)

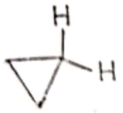
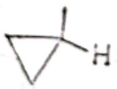
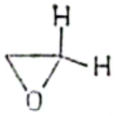


Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 4

Spectre RMN

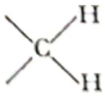
DEPLASĂRI CHIMICE (δ, ppm)

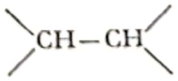
Proton	δ	Proton	δ	Proton	δ
Protoni saturați					
CH_3-H	0,23				
CH_3-C	0,9–1,1	$R-CH_2-C$	1,3–1,4	R_2CH-C	1,4–1,5
$CH_3-C=C$	1,6–1,7	$R-CH_2-C=C$	2,0–2,3	$R_2CH-C=C$	1,7–1,8
$CH_3-C\equiv C$	1,80	$R-CH_2-C\equiv C$	2,1	$R_2CH-C\equiv C$	2,6
CH_3-Ar	2,30	$R-CH_2-Ar$	2,6–2,7	R_2CH-Ar	2,9–3,0
CH_3-F	4,27	$R-CH_2-F$	4,4	R_2CH-F	4,7
CH_3-Cl	3,06	$R-CH_2-Cl$	3,6	R_2CH-Cl	4,1
CH_3-Br	2,69	$R-CH_2-Br$	3,5	R_2CH-Br	4,3
CH_3-I	2,16	$R-CH_2-I$	3,2	R_2CH-I	4,3
CH_3-OH	3,3	$R-CH_2-OH$	3,6	R_2CH-OH	3,9
CH_3-OR	3,3	$R-CH_2-OR$	3,4	R_2CH-OR	3,7
CH_3-OAr	3,8	$R-CH_2-OAr$	3,9	$R_2CH-OAr$	4,5
CH_3-COOH	2,1	$R-CH_2-COOH$	2,3	$R_2CH-COOH$	2,6
CH_3-COOR	2,0	$R-CH_2-COOR$	2,2	$R_2CH-COOR$	2,5
CH_3-CO-R	2,2	$R-CH_2-CO-R$	2,4	$R_2CH-CO-R$	2,7
CH_3-NH_2	2,5	$R-CH_2-NH_2$	2,5	R_2CH-NH_2	2,8
$CH_3-NH-COR$	2,7	$R-CH_2-NH-COR$	3,2	$R_2CH-NH-COR$	4,0
CH_3-CN	2,0	$R-CH_2-CN$	2,3	R_2CH-CN	2,7
CH_3-SH	2,1	$R-CH_2-SH$	2,4	R_2CH-SH	3,2
CH_3-NO_2	4,3	$R-CH_2-NO_2$	4,3	R_2CH-NO_2	4,4
	0,3		0,7		2,6–3,1

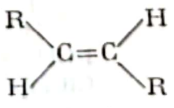
Protoni olefinici, aromatici, acetilenici și carbonilici

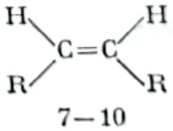
$-C=CH-$	4,5–6,0	$-CH=C-N$	3,7–5,0	$Ar-H$	7–8
$-C=CH-O-$	6,0–8,0	$-C=CH-N$	5,7–8,0	$R-O-H$	0,5–5,5
$-CH=C-O-$	4,0–5,0	$R-CH=O$	9,4–10,0	$Ar-O-H$	4–8
$-C=CH-C=O$	5,8–6,7	$Ar-CH=O$	9,7–10,5	$R-CO-NH_2$	5–6,5
$-CH=C-C=O$	6,5–7,8	$C\equiv C-H$	1,8–3,1	$R-COO-H$	10–13

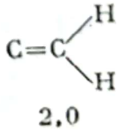
Constante de cuplaj (cps, Hz)


10–15


6–7


14–16

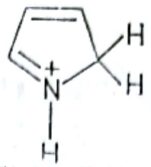
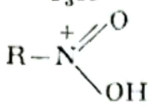
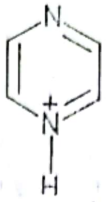
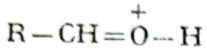
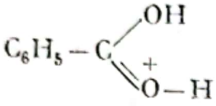
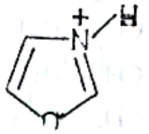
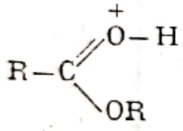
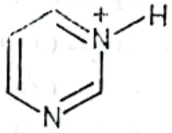
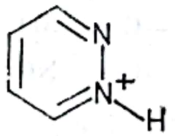
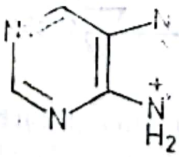
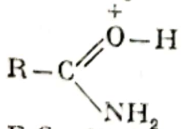
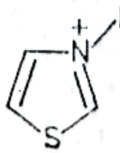
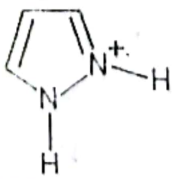
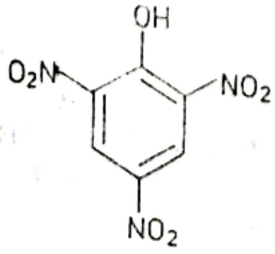

7–10


2,0

Inel aromatic : *orto* = 8, *meta* = 2, *para* = 1

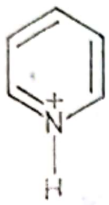
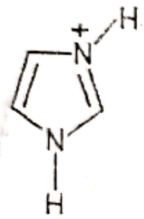
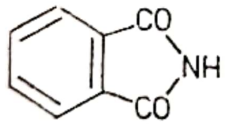
ACIDITĂȚI RELATIVE (valori pK_a)

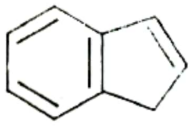
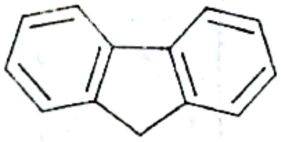
ANEXA 5

$SbF_5 \cdot FSO_3H$	−20		
PH_4^+	−14		
FSO_3H	−12		0,4
	−11,9		
		$Cl_3C-COOH$	−0,64
$R-C\equiv N^+-H$	−10,5		
$HClO_4$	−10		
HI	−10		
HBr	−9		0,7
	−8		
	−7,3	C_6H_5-NOH	0,79
		$Cl_3C-COOH$	0,90
$(CH_3)_2C=O^+-H$	−7,2	$(C_6H_5)_2NH_2^+$	1,0
$C_6H_5-CH=O^+-H$	−7,1	H_3PO_2	1,2
HCl	−7	$HOOC-COOH$	1,27
$Ar-SO_3H$	−7		
$Ar-OH_2^+$	−7		1,3
$CH_3-SH_2^+$	−6,8		
$C_6H_5-OH^+-CH_3$	−6,5		
	−6		1,3
R_2SH^+	−5,4	H_2SO_3	1,8
H_2SO_4	−5	HSO_4^-	1,99
$CH_2=O^+-H$	−4	H_3PO_4	2,15
$R_3C-OH_2^+$	−3,8		
R_2O^+-H	−3,5		2,3
$R_2CH-OH_2^+$	−3,2		
ROH_2^+	−2,2		
HSCN	−1,9		
H_3O^+	−1,74		2,3
HNO_3	−1,4		
CH_3-SO_3H	−1,2		
	−1,0		2,4
$F_3C-COOH$	0		
$(CH_3)_2S^+-OH$	0		2,5
	0,25	FCH_2COOH	2,59
		$ClCH_2COOH$	2,86
		HF	3,17
		HNO_2	3,3
		HOCN	3,46

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 5 (continuare)

H_2Se	3,71
$Ar-\overset{+}{N}H_3$	3–5
$HOOC-COO^-$	4,27
$R-COOH$	4–5
HN_3	4,68
CH_3-COOH	4,74
	5,3
$H_3\overset{+}{N}-OH$	5,95
H_2CO_3	6,3
H_2S	7,0
	7,0
$H_2PO_4^-$	7,20
$HOCl$	7,5
R_2CHNO_2	7,8
$H_3\overset{+}{N}-NH_2$	7,94
$Ar-SH$	8,0
	8,3
$CH_3-CH_2-NO_2$	8,5
$HOBr$	8,6
$CH_3COCH_2COCH_3$	9,0
$NCCH_2COOCH_3$	9,0
$\overset{+}{N}H_4$	9,2
HCN	9,22
H_3BO_3	9,24
$Ar-OH$	9–11
C_6H_5-OH	10,0
CH_3-NO_2	10,2
RSO_2NH_2	10–10,8
$R_3\overset{+}{N}H$	10–11
$R_2\overset{+}{N}H_2$	10–11
$R\overset{+}{N}H_3$	10–11

HCO_3^-	10,3
CH_3COCH_2COOR	11,0
$NCCH_2CN$	11,0
H_2O_2	11,65
$R-SH$	12,0
HPO_4^{2-}	12,4
$CH_2(COOR)_2$	13,0
	14,5
$R-CONH_2$	15,0
CH_3OH	15,5
C_2H_5OH	15,7
H_2O	16
CH_3COCl	16,0
CH_3CHO	17,0
RCH_2OH	18,0
R_2CHOH	18,0
$C_6H_5-C\equiv H$	18,5
R_3COH	19,0
CH_3COCH_3	20
	20
	23
CH_3COOCH_3	25
RCH_2CN	25
Cl_3CH	25
$HC\equiv CH$	25
$ArNH_2$	25
CH_3CONR_2	30
Ar_3CH	31
Ar_2CH_2	33
NH_3	34
$ArCH_3$	35
$CH_2=CH_2$	36,5
C_6H_6	37*
CH_4	40*
CH_3-CH_3	42*
$(CH_3)_2CH_2$	44*

* după alte date valorile sînt mai mari cu 5–8 unităţi.

Scanned with OKEN Scanner

Margareta Avram, CHIMIE ORGANICĂ (ORGANIC CHEMISTRY), Bucureşti, Editura Academiei R. S. România, 1983, vol. I, 560 p.; 1984, vol. II, 632 p.

ABSTRACT

The book "Organic Chemistry" presents in an original form selected classical and modern basic facts, necessary in founding a solid base of knowledge at high level in organic chemistry.

The theoretical and practical material, based on new conceptions in organic chemistry, is clearly presented. The book stimulates the readers toward scientific thinking and makes them familiar with research and synthetic techniques in basic and applied organic chemistry.

The functional group classification is adopted. Fundamental theoretical aspects are discussed whenever the experimental data offer suggestive examples. Special attention is given to spectroscopical properties of substances as well as to stereochemical and energetical aspects in treating reaction mechanisms.

The introductory chapters (chapters 1—4) describe briefly the historical evolution of organic chemistry, the classical and modern theories of chemical structure and bonding, research methods which are specific for organic chemistry and various characteristic aspects of organic reactions.

Essential problems in the chemistry of saturated, unsaturated and aromatic hydrocarbons are treated in chapters 5—15. This part also presents the theories of homolytic substitution, of isomerization, addition, elimination, electrophilic substitution and reaction with concerted mechanisms.

Organic compounds with functional groups are presented in the order of the group in the periodic table of the function group element: halogenated compounds, hydroxilic compounds, sulfur compounds, nitrogen compounds, carbonyl compounds, carboxylic acids and their derivatives, carbonic acid derivatives, hydroxy-acids, keto-acids and esters. Throughout these chapters (chapters 16—30) the reaction mechanisms are presented in modern interpretations.

Heterocyclic compounds with aromatic character are described in two chapters (chapters 31—32) which also include description of dyestuffs, natural products, nucleic acids etc.

The last three chapters (chapters 33—35) present the aminoacids and proteins, carbohydrates and some isoprenoid compounds (terpenes, carotinoids and steroids).

In each chapter the material is structured on a general scheme of presentation that includes: nomenclature, structure and characteristic properties of bond or functional groups, general synthetic methods, natural resources, currently used physical properties (constants, spectroscopical data) and chemical properties.

Each chapter is concluded with selftesting problems, some of them being answered in an appendix.

An adequate graphical representation is adopted in order to highlight essential points and to facilitate the assimilation of the material.

Scanned with OKEN Scanner